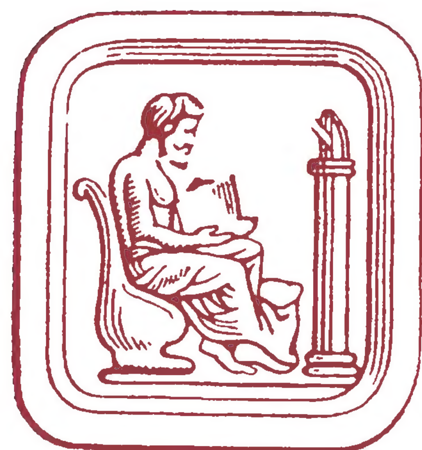
VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

АКАДЕМИЯ НАУК СОЮЗА ССР

КЛАССИКИ НАУКИ



ЭМИЛЬ ФИШЕР

ИЗБРАННЫЕ ТРУДЫ

ИССЛЕДОВАНИЯ ПУРИНОВОЙ ГРУППЫ

ИССЛЕДОВАНИЯ УГЛЕВОДОВ И ФЕРМЕНТОВ

ИССЛЕДОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ, ПОЛИПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

Издание подготовил
А. Н. ШАМИН



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

МОСКВА 1979

УДК 577.1

СЕРИЯ «КЛАССИКИ НАУКИ»

Серия основана академиком *С. И. Вавиловым*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б. Н. Делоне, *И. Е. Дзялошинский* (заместитель председателя), *А. Ю. Ишлинский*, *П. Л. Капица* (председатель), *С. П. Капица*, *Б. М. Кедров*, *И. Л. Кнунянц*, *А. Н. Колмогоров*, *С. Р. Микулинский*, *А. А. Михайлов*, *Л. С. Полак*, *Я. А. Смородинский*, *В. А. Энгельгардт*, *А. Л. Яншин*

В собрание трудов одного из крупнейших немецких химиков-органиков Эмиля Фишера (1852—1919) вошли его основные работы по химии веществ пуриновой группы, углеводам и ферментам, аминокислотам, полипептидам и белкам, а также по вальденовскому обращению. В этих работах были сформулированы основополагающие положения о строении алкалоидов пуриновой группы, углеводов, белков, специфичности действия ферментов, асимметрии организации живой материи. В них описаны важнейшие экспериментальные достижения Э. Фишера: синтезы сахаров и полипептидов, выделение первых полипептидов из природных белков, методы анализа последних. Книга снабжена историческими комментариями и очерком жизни и трудов ученого.

Издание рассчитано на широкие круги читателей: химиков и биологов, биохимиков, историков науки. Оно представляет интерес для научных работников, преподавателей вузов и школ, студентов.

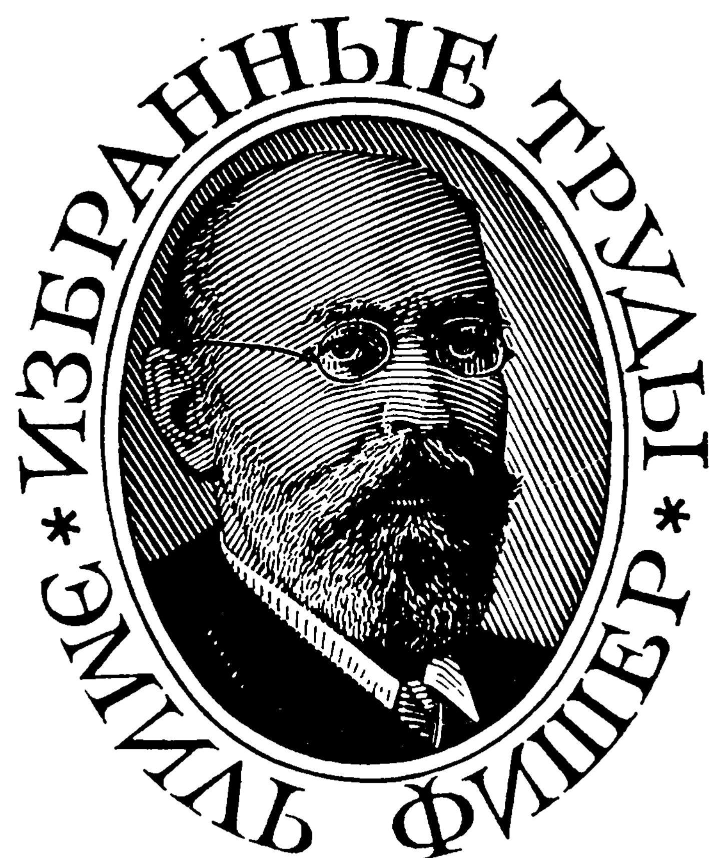
Ответственный редактор

член-корреспондент АН СССР

М. А. Прокофьев

Ф $\frac{21005\text{-}312}{055(02)\text{-}79}$ 768-79 Кн. 2 2001040000

© Издательство «Наука», 1979 г.


ИЗБРАННЫЕ ТРУДЫ
ЭМИЛЬ ФИШЕР

ОТ РЕДАКЦИИ

Эмиль Фишер (1852—1919) — крупнейший немецкий химик-органик. Его труды получили всемирное признание и были отмечены многочисленными научными наградами. В 1902 г. вторым в истории химии, вслед за Я. Г. Вант-Гоффом, он был удостоен Нобелевской премии. Академии и научные общества многих стран избирали его в состав своих членов. В 1899 г. Э. Фишер был избран иностранным членом-корреспондентом Петербургской академии наук. Еще при его жизни, в 1912 г., в Германии была учреждена медаль его имени, присуждавшаяся Немецким химическим обществом раз в два года за исследования в области органической химии. После его смерти в Берлине ему был воздвигнут памятник. Немногие ученые были столь широко известны даже в далеких от науки кругах, как Э. Фишер.

Научное наследие Э. Фишера чрезвычайно велико. Основные труды его были изданы в Германии в нескольких объемистых томах. Сборники работ, которые Э. Фишер считал важнейшими, он начал публиковать сам. В 1906 г. вышли «Исследования в области аминокислот, полипептидов и белков». В этот том вошли работы с 1899 по 1906 г. В 1907 г. увидел свет том «Исследования пуриновой группы», в 1909 г. — «Исследования в области углеводов и ферментов», куда вошли работы с 1884 по 1908 г. В 1919 г. Э. Фишер подготовил к печати «Исследования в области депсидов и дубильных веществ». Его перу принадлежит также получившее шрокое распространение руководство по органическому синтезу «Введение в приготовление органических препаратов» (1906), несколько раз издававшееся на русском языке.

После смерти Э. Фишера публикацию его трудов продолжил его ученик М. Бергман. Он издал второй том «Исследований углеводов и ферментов» (1922), куда вошли работы с 1908 по 1919 г., второй том «Исследований аминокислот, полипептидов и белков» (1923), включивший работы с 1906 г. по 1919 г. Бергман опубликовал «Исследования трифенилметановых красителей» (1924), «Гидразины и индолы» (1924), «Исследования в различных областях» (1924). Бергман подготовил также к печати воспоминания Э. Фишера «Из моей жизни» (1922), над которыми ученый работал последние годы перед смертью.

Несмотря на обширную и разностороннюю тематику, наследие Э. Фишера составляет единое логическое целое. Его работы — пример, притом поучительный, экономного решения широчайших проблем, требовавших новых теоретических представлений и осуществления многочисленных экспериментов.

Хронологически первым циклом исследований Э. Фишера было изучение фенилгидразина и трифенилметановых красителей. Эти работы, в част-

ности открытие фенилгидразина и изучение его реакций с альдегидами и кетонами, в определенной мере обусловили успехи в изучении строения сахаров.

Исследования углеводов и пуринов, в том числе алкалоидов пуриновой группы, послужили Э. Фишеру основой для развития важных стереохимических представлений и содействовали созданию методов разделения и синтеза оптических изомеров аминокислот. Развитие химии аминокислот привело к созданию теории строения белка и вызвало к жизни представление об асимметрии как одном из фундаментальных свойств живого. Использование ферментов для доказательства правильности теоретических построений и введение ферментов в экспериментальную практику обусловили создание первых теорий специфичности ферментативного действия.

В настоящем издании представлены наиболее важные работы трех основных направлений научной деятельности Э. Фишера: работы по химии веществ пуриновой группы; работы по углеводам, глюкозидам и ферментам; работы по аминокислотам, полипептидам и белкам.

Все переводы сделаны с текстов сборников трудов Э. Фишера, за исключением Фарадеевской речи, перевод которой осуществлен с первого издания. В тексте перевода не сделано никаких исключений или вставок. Единственным изменением было введение единообразных сокращений названий журналов в подстрочных примечаниях: Ann., для журнала J. Liebig's Annalen der Chemie; Ber.— для Berichte der Deutschen chemischen Gelellschaft; Z. physiol. Chem.— для Zeitschrift für physiologische Chemie. В двух случаях в таксте имеются отступления от этого правила, обусловленные особенностями изложения материала самим Э. Фишером. Эти случаи специально оговорены в примечаниях.

Комментарии и очерк «Эмиль Фишер. Жизнь и труды» подготовлены А. Н. Шаминым. Статьи: «Химия углеводов и ее значение для физиологии», «Значение стереохимии для физиологии», три статьи (I—III): «Синтезы в группе сахаров», «Отношение различных сахаров к чистым дрожжам», три статьи (I—III): «Влияние конфигурации на действие ферментов» переведены З. Е. Гельманом; статьи «Органический синтез и биология», «Химия белков и ее соотношение с биологией», «Изомерия полипептидов», «Синтез полипептидов» — А. Н. Шаминым, остальные статьи — Е. А. Яновской.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПУРИНОВОЙ ГРУППЫ

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ ПУРИНА*

После того как пурин был признан родоначальником мочевой кислоты и родственных ей ксантиновых тел, мне представляется весьма своевременным сопоставить свои наблюдения, о которых сообщалось в многочисленных разрозненных статьях, опубликованных на протяжении последних 18 лет. Поскольку синтез этой группы соединений в его главных этапах сейчас завершается, что придает известную законченность истории исследований мочевой кислоты, я полагаю, что многие с одобрением встретят хронологический анализ важнейших фактов, накопленных в этой области, которая в равной мере интересует химиков-органиков, биологов и медиков.

Мочевую кислоту открыл в 1776 г. Карл Вильгельм Шееле [2*] в мочевых камнях и моче человека. Читая его краткое и весьма содержательное сообщение [1], мы можем лишь удивляться тому, какими простыми методами большой ученый может установить во всех подробностях характерные особенности нового соединения. Его кислотную природу Шееле доказал путем растворения в щелочах и известковой воде, из которых мочевую кислоту удалось осадить другими, тоже слабыми кислотами, что одновременно явилось простым методом очистки. При сухой перегонке наблюдалось образование угля, углекислого аммония и неизвестной летучей, легко растворимой в горячей воде кислоты (нынешней циануровой). Кипящая соляная кислота не оказывала на мочевую кислоту никакого действия. Горячая крепкая серная кислота вызывала разложение с образованием угольной и сернистой кислот. При действии раствора серебра на щелочной раствор этого соединения выпадал черный осадок. В результате этого любопытного превращения возникали азотная кислота или царская водка. Быстрое растворение со вспениванием сопровождалось образованием жидкости, которая окрашивала кожу в красный цвет и оставляла после выпаривания характерный красный осадок. Можно видеть, что в этом скупом, но четком сообщении приведены сведения о важнейших превращениях мочевой кислоты и одновременно указаны характерные качественные пробы, которые по сей день используются для ее обнаружения.

---

[1] Examen chemicum Calculi urinarii. Opuscula II, 73—79; см. также: *Crell L.* Die neuesten Entdeckungen in der Chemie, III, 227.

Одновременно с Шееле и независимо от него мочевую кислоту в мочевых камнях обнаружил [2] его знаменитый земляк Торберн Бергман [3*]. Однако он благородно уступил приоритет открытия своему ученику и другу, сообщение которого появилось в печати несколько раньше, и удовлетворился тем, что подтвердил и несколькими незначительными деталями дополнил его данные.

Вслед за двумя шведскими учеными особый вклад в наши знания о мочевой кислоте внес [3] в прошлом столетии А. Ф. Фуркруа [4*]. Он точнее своих предшественников описал физические свойства чистых препаратов, обнаружил при сухой перегонке образование синильной кислоты, установил, что хлорная вода вызывает такое же разложение, как и азотная кислота, и применил для обозначения кислоты, которую Шееле оставил безымянной, сначала название «каменная», а затем «мочевая». Он защищал представления Шееле и Бергмана от ошибочной критики Пирсона. Далее, по-видимому, ему принадлежит важнейшее наблюдение, согласно которому при разложении мочевой кислоты хлорной водой образуется мочевина [4]. Однако его предположение, что при этом образуется, кроме того, яблочная кислота, в дальнейшем не подтвердилось.

Столь важный для медицины факт присутствия мочевой кислоты в подагрических узелках (concrétions arthriques,или артритические камни) был установлен Пирсоном [5].

Несколько позже Фуркруа и Воклен [5*] обнаружили мочевую кислоту в экскрементах птиц и особенно в больших количествах (25% общего веса) в гуано с островов Тихого океана [6], которое передал им для исследования А. Гумбольдт [6*] и которое до сих пор считается самым богатым источником этой кислоты.

Наконец, в 1815 г. У. Праут [7*] опубликовал свое поразительное наблюдение [7]. Он установил, что экскременты Boa constrictor на 90% состоят из мочевой кислоты, которая частично связана с аммиаком и калием; с тех пор излюбленным сырьем для получения небольших количеств мочевой кислоты стали экскременты змей.

---

[2] Opuscula IV, 387; *Crell L.* Die neuesten Entdeckungen in der Chemie, III, 232.

[3] Ann. de chim., 1793, 16, 113, Comparée des différentes éspeces de concretions animales et végétales.und Ebenda, 1798, 27,225.Examen des expériences et des observation nouvelles de M. G. Pearson sur les concrétion urinaires de l'homme et comparaison des résultats obtenus par ce chimiste avec ceux de Scheele, de Bergmann et de quelques chimistes français.

[4] Ann. Museum, 1802, 1, 98. Sur le nombre, la nature et les caracteres distinctifs des différents matériaux qui forment les calculs, les bézoards et les diverses concrétions des animals.

[5] Philosophical Transaction of the Royal Society. London, 1798, 15; Scherers Allg. J. Chemie, 1, 75. В учебнике «Lehrbuch der physiologische Chemie» P. Неймейстера (2 Aufl., S. 681) есть указание, что это открытие сделал У. Г. Волластон в 1797 г. Однако оригинальной публикации на эту тему я не нашел.

[6] Ann. de chim., 1805, 56, 258. Sur le guano, ou sur l'engrais naturel des îlots de la mer du Sud, près du côtes du Perou.

[7] Thompson Ann. Phil., 5, 413. Analysis of the excrements Boa constrictor.

В 1818 г. Л. Бруньятелли [8*], и У. Праут одновременно провели [8] более подробное исследование удивительного разложения мочевой кислоты под действием азотной, при котором, по данным Шееле и Бергмана, образовывалась бесцветная жидкость, а при последующем ее выпаривании окрашенное в красный цвет вещество. Бруньятелли обнаружил при этом образующее красные кристаллы бесцветное вещество, которое он назвал acido ossieritrico (нынешний аллоксан). Праут [9] показал, что при нейтрализации бесцветного азотнокислого раствора аммиаком и выпаривании образуется большое количество ярко окрашенных кристаллов, которые, по его мнению, представляли собой аммиачную соль новой кислоты; он назвал эту соль пурпурнокислым аммиаком. Новые интересные данные о связи мочевой кислоты с другими более простыми азотсодержащими органическими соединениями принесло с собой наблюдение Ф. Вёлера [9*], относящееся [10] к 1829 г.; он пришел к выводу, что сублимирующая кислота, полученная при сухой перегонке еще в работах Шееле, которую до тех пор называли пиромочекаменной, или пиромочевой кислотой, идентична циануровой кислоте, которую за год до этого получил Серуллас из цианурхлорида, а также, что при указанном разложении образуется значительное количество мочевины; вероятность такого образования мочевины признали еще в 1808 г. Фуркруа и Воклен.

Лишь спустя 58 лет после открытия мочевой кислоты удалось окончательно установить ее элементарный состав [11]. Это сделали одновременно Ю. Либих [10*] и Э. Митчерлих [11*]; они дали [12] следующую формулу: $C_5H_4N_4O_3$.

Придя различными путями к проблеме мочевой кислоты, Велер и Либих затем объединились, и плодом их совместной работы явились их глубокие «Исследования о природе мочевой кислоты» [13], которые вызвали восхищение современников и долгое время оставались непревзойденным примером того, как надлежит исследовать природное органическое соединение. Они изучили превращение мочевой кислоты при окислении перекисью свинца в аллантоин, который задолго до этого был обнаружен [14] в жидкости аллантоиса коровы. Особенно много новых данных получили они при изучении разложения мочевой кислоты под действием азотной. При слабом воздействии окислителями они обнаружили, что мочевая кислота разлагается на моче-

---

[8] Giorn. fis., chim. etc. di Brugnatelli, **11**, 38 и 117 Osservazioni sopra varj cangiamenti che avvengono nell ossiurico (ac. urico) trattato coll ossisettonoso (ac. nitroso).

[9] Philosophical Transaction of the Royal Society, London, 1818, 420. Description of an acid principle prepared from the lithic or uric acid.

[10] Poggendorfs Ann. Phys. und Chem., **15**, 619. Uber die Zersetzung des Harnstoffs und der Harnsäure durch höhere Temperatur.

[11] Ann., 1834, **10**, 47.

[12] Poggendorfs Ann. Phys. und Chem., **33**, 335.

[13] Ann., 1838, **26**, 241.

[14] *Buniva*, *Vauquelin*.— Ann. de chim., 1799, **33**, 269. Sur l'eau de l'amnios de femme et de vache. Sie nannten die Verbindung acidi amniotique. Далее: *Lassaigne*.— Ann. chim. et phys., 1821, **17**, 295. Nouvelles recherches sur la composition des eaux de l'allantoide et de l'amnios de la vasche.
Он не нашел его в амниотической жидкости, но нашел в жидкости аллантоиса и назвал «аллантоисной кислотой». Это наименование Либих и Велер заменили на аллантоин.

вину и аллоксан,— это уже было описано Бруньятелли, но оказалось изрядно забытым, кроме того, только точный анализ позволил разделить эти два вещества. Дальнейшее систематическое исследование этих родственных соединений привело к получению таких веществ, как аллоксантин, кислот: оксибарбитуровой, аллоксановой, тионуровой, 5-аминобарбитуровой, парабановой, оксалуровой, мезоксалуровой, микомелиновой и урамиловой; причем между всеми этими соединениями были установлены простые химические соотношения. Подробным изучением пурпурно-кислого аммиака, или мурексида (как они его назвали), завершилась эта знаменательная работа, о которой Берцелиус [12*] в своем годичном обзоре сказал, что по интересу, который она вызывает, она превосходит работу тех же ученых о масле горького миндаля, а по богатству новыми фактами и числу анализируемых соединений не имеет себе равных.

Легко понять, что после такого всестороннего исследования в изучении мочевой кислоты наступило некоторое затишье. На протяжении двух последующих десятилетий появилась лишь публикация А. Шлипера[15] «О новых продуктах разложения мочевой кислоты», в которой особое внимание было уделено гидуриловой и дилитуровой кислотам; изучение этих соединений как бы замыкает связь между работой Вёлера и Либиха и проведенным в аналогичном стиле столь же плодотворным исследованием А. Байера [13*], посвященным группе мочевой кислоты (1863 и 1864 гг.) [16].

Этим работам мы обязаны точным знанием обеих упомянутых кислот и далее открытием барбитуровой кислоты, ее бромпроизводных, известной своими солями виолуровой кислоты и виолантина, так называемой нитрозомалоновой кислоты и амидомалоновой кислоты, которые через многочисленные превращения связаны между собой, а также с аллоксаном и урамилом. Благодаря этим исследованиям строение некоторых членов аллоксановой группы было установлено настолько точно, что в более позднее время к этому уже нечего было добавить. Кроме того, Байер был первым из работавших в этой области, кто встал на путь синтеза. Исходя из негативного опыта Вёлера и Либиха, он совместно со Шлипером показал превращение урамила через циановокислый калий в псевдомочевую кислоту. Позже ему удалось получить искусственным путем из бромацетилмочевины гидантоин, который он до этого получал восстановлением аллантоина; таким образом, был впервые осуществлен полный синтез одного из членов ряда парабановой кислоты.

Из других превращений мочевой кислоты следует упомянуть о переходе ее в уроксановую [17] и оксоновую [18] кислоты и далее об описанном А. Штрекером [14*] в 1868 г. расщеплении ее с образованием угольной кислоты, аммиака и гликоколла [19], что послужило стимулом, с одной стороны, для синтеза Горбачевским [15*] мочевой кислоты, а с другой — для изучения алкилированных производных мочевой кислоты. Первое краткое упоминание о получении

---

[15] Ann., 1845, 55, 251 и 56, 1.
[16] Ann., **127**, 1 и 199; **130**, 129; **131**, 291.
[17] *Strädeler*.— Ann., 1851, **78**, 286.
[18] *Strecker-Medicus*.— Ann., 1875, **175**, 230.
[19] Ann., 1868, **146**, 142.

таких алкилпроизводных связано с именем Дригина [20], однако более точные данные о монометил- и диметилмочевой кислоте были получены лишь в работах Хилла и Мебери [21].

Как уже было упомянуто, синтез членов группы мочевой кислоты ведет свое начало от искусственного получения гидантоина. За ним следует синтез парабановой кислоты из оксалуровой кислоты и уреидов пировиноградной кислоты [22], далее барбитуровой кислоты из яблочной и мочевины (Гримо [16]*, 1879) [23] и диметилбарбитуровой кислоты (Мульдер [17]*, 1879) [24]. Из природных соединений, принадлежащих к группе мочевой кислоты, прежде всего был синтезирован аллантоин из мочевины и глиоксалевой кислоты; этот синтез осуществил Гримо [25]; ему же мы обязаны получением пивуриловых соединений из пировиноградной кислоты и мочевины [26]. В 1882 г. Горбачевскому удалось осуществить первый синтез мочевой кислоты сплавлением гликоколла с мочевиной [27], а некоторое время спустя — путем сплавления мочевины с амидом трихлормолочной кислоты [28]. Не останавливаясь подробно на заслугах этого химика, впервые решившего проблему, над которой до него долго и тщетно трудились, следует сказать, что выбранные им методы, которые требовали применения высоких температур и приводили к возникновению сложно протекающих процессов, не внесли ничего нового в наши представления о природе мочевой кислоты и в дальнейшее решение других проблем синтеза.

Несравненно более ясным, а потому и более ценным оказался второй путь синтеза мочевой кислоты, который предложили Беренд и Роозен [29]. Аналогично выполненному Гримо синтезу пивуриловых соединений из пировиноградной кислоты и мочевины они из ацетоуксусного эфира и мочевины получили метилурацил, затем изобарбитуровую кислоту и изодиалуровую, из которой и из мочевины была получена мочевая кислота.

Наконец, последний и самый простой синтез мочевой кислоты, который выполнили Л. Ах и я [30], снова связан со старыми опытами Байера и Шлипера; в этом случае путем сплавления с щавелевой кислотой или, лучше [31], путем кипячения с крепкой соляной кислотой удавалось удалить из псевдомочевой кислоты элементы воды. При этом, с одной стороны, снова была показана связь синтеза мочевой кислоты с аллоксаном; с другой стороны, этот

---

[20] Jahresber. Chem., 1864, 629.

[21] Amer. Chem. J., 2, 305 и Ber. chem. Ges., 1876, 9, 370.

[22] *Grimaux*.—Ann. chim. phys., 1877, [5] 11, 356. Правда, уже в 1872 г. Пономарев (Bull. Soc. chim., [2] 18, 97) описал синтез парабановой кислоты из мочевины и щавелевой кислоты, однако приведенное им описание продуктов, особенно их анализов, позволяет думать, что в его руках была не парабановая кислота.

[23] Ann. chim. phys., (5), **17**, 276.

[24] Ber. chem. Ges., 1879, **12**, 465.

[25] Compt. rend. Acad. sci., 83, 62.

[26] Ann. chim. phys. (5), **11**, 356.

[27] Monatsh. Chem., 1882, 796 и 1885, 356.

[28] Monatsh. Chem., 1887, 201.

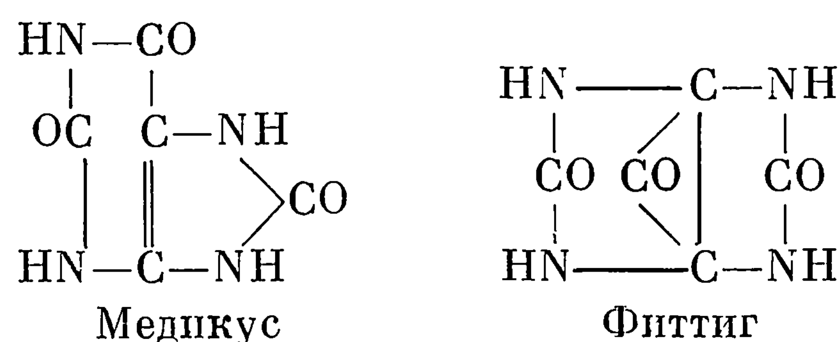
[29] Ann., 1888, **251**, 235.

[30] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2473.

[31] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 559.

метод оказался весьма пригодным для получения алкилированных производных мочевой кислоты.

Со времени работы Вёлера и Либиха неоднократно высказывались соображения по поводу строения мочевой кислоты и ее метильного производного, причем в зависимости от изменяющихся общих представлений эти соображения были различны. Наличием современных структурных формул членов аллоксановой группы мы обязаны в значительной степени исследованиям Байера. Из многочисленных структурных формул мочевой кислоты общее признание получили лишь две, которые существовали параллельно на протяжении 10 лет, так как они в равной мере соответствовали известным фактам; это формула Медикуса [32] и формула Фиттига [33].



Медикус Фиттиг

Мои исследования метильного производства мочевой кислоты, показавшие существование двух изомеров монометилмочевой кислоты, свидетельствуют в пользу формулы Медикуса [34]. Далее я более подробно остановлюсь на том, насколько эта формула согласуется с известными фактами.

Ближе всего к мочевой кислоте стоит ксантин, который Марсе [18*] обнаружил в 1817 г. в мочевом камне и назвал ксантоксидом [35]. Вёлер и Либих [36] установили его состав и показали, что он отличается от мочевой кислоты тем, что содержит на один атом кислорода меньше, поэтому они назвали его мочевым окислом. Их предположение, что это вещество также содержится в моче, подтвердилось лишь значительно позже. На присутствие данного основания в веществе мышц и в поджелудочной железе [37] указал Шерер [19*]. Сейчас нам известно, что оно широко распространено в живой природе. Благодаря сходству с мочевой кислотой ксантин, точно так же как и открытый несколько позже гипоксантин, был признан продуктом регрессивного обмена веществ [20*].

Попытку доказать экспериментально, что ксантин является продуктом восстановления мочевой кислоты, предпринял сначала Штрекер [38], однако его данные о том, что мочевая кислота под действием амальгамы превращается в ксантин, не подтвердились [39]. Вопрос этот удалось решить лишь

---

[32] Ann., 1875, **175**, 243.
[33] Lehrbuch der organische Chemie, 1877.
[34] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 1776.
[35] An essay on the chemical history and medical treatments of calcal disorders. London, 1817.
[36] Ann., 1838, **26**, 340.
[37] Ann., 1859, **112**, 257.
[38] Ann., 1864, **131**, 119.
[39] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 329.

после проведенного мною синтеза ксантина [40], спустя много времени после того, как я произвел расщепление ксантина на аллоксан и мочевину и показал его гомологическую связь с теобромином и кофеином [41]. Более старые данные [42] Готье [21*] об образовании ксантина из синильной кислоты до сих пор остаются под сомнением, поскольку мне не удалось [43] таким путем получить основание, а проведенные Готье [44] новые опыты до сих пор не опубликованы.

В настоящее время нам известны пять природных метильных производных ксантина. Старейшим и важнейшим из них является кофеин. Открытие его в кофе (1821) обычно приписывают Робике [22*] и Пелльтье с Кавенту [45]. На самом же деле первое сообщение о нем принадлежит Ф. Рунге, который описал его в своих, вышедших в 1820 г. «Фитохимических открытиях» под названием кофейного основания, но который, по-видимому, не получил его в чистом виде. Его идентичность с теином, который был выделен из чая Одри [46], была доказана в 1838 г. Йобстом [47]. Первое сообщение, в котором отмечается родство этого основания с мочевой кислотой, опубликовал Штенхоуз [48], также обнаруживший его в парагвайском чае. Произведя окисление азотной кислотой, он получил вещество, которое давало с аммиаком пурпурную окраску, аналогично мурексиду; кроме того, был получен хорошо кристаллизующийся, так называемый нитротеин (нынешний холестрофан). Жерар считал, что он представляет собой диметилпарабановую кислоту, а несколько позже А. Штрекер [49] действительно получил его путем метилирования этой кислоты. Результаты исследований Штенхоуза расширил затем Рохледер [50]. При обработке этого основания хлором в водном растворе он получил хлоркофеин, а затем в качестве продуктов расщепления — метиламин (названный им формилином) и сходную с аллоксантином амалиновую кислоту, которую позже Штрекер [51] расшифровал как метильное производное аллоксантина.

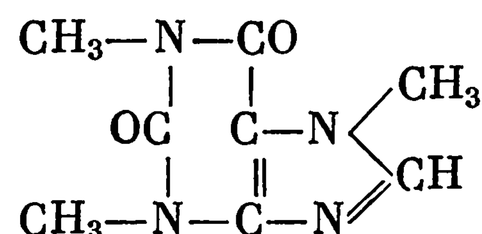
При расщеплении кофеина гидратом бария А. Штрекер [52] обнаружил кофеидин, дальнейшее разложение которого на угольную и муравьиную кислоты, метиламин и саркозин исследовали О. Шульцен [53], а позже Розенгартен и Штрекер [54].

---

[40] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2232.
[41] Ann., 1882, **215**, 310.
[42] Bull. Soc. chim., 1882, **42**, 142.
[43] Ber. chem. Ges., 1882, **30**, 3131.
[44] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 449.
[45] Berzelius, Jahresber., **4**, 180; и **7**, 269.
[46] Mag. Pharm., **19**, 49.
[47] Ann., 1838, **23**, 63.
[48] Ann., 1843, **45**, 371; **46**, 227.
[49] Ann., 1861, **118**, 173.
[50] Ann., 1849, **71**, 1.
[51] Ann., 1861, **118**, 176.
[52] Ann., 1862, **123**, 360.
[53] Z. physiol. Chem., 1867, 614.
[54] Ann., 1871, **157**, 1.

Исходя из опытов Штенхоуза и Рохлердера, я показал, что под влиянием хлора и воды кофеин разлагается на диметилаллоксан и монометилмочевину, и таким образом установил полную аналогию с разложением мочевой кислоты [55]. Позже мне удалось превратить хлор- и бромкофеин в оксикофеин и показать, что эти соединения входят в группу ненасыщенных соединений, так как воздействием брома и спирта могут быть переведены в диэтоксиоксикофеин. Разложением последнего я получил апокофеин, каффуровую и гидрокаффуровую кислоты и метилгидантоин, затем гипокофеин и каффолин. Наконец, мне удалось метилированием ксантина получить и охарактеризовать триметилксантин.

Старая литература предоставляла большой выбор формул кофеина. Среди них сохранила значение только та, которую предложил Медикус в 1875 г. [56]:



и которую я полностью подтвердил.

Воскресенский [23*] вслед за кофеином открыл в 1842 г. ближе всего расположенный к нему теобромин [57]. Затем Глассон [58] окислением его двуокисью свинца и серной кислотой получил аллоксаноподобное вещество, а Рохледер [59] окислением хлором получил, как он думал, амалиновую кислоту. Однако позже это оказалось ошибкой, что установил Штрекер превращением в кофеин с помощью метилирования [60].

Спустя 21 год мне удалось показать, что теобромин представляет собой диметилксантин [61] и что под влиянием влажного хлора он разлагается на монометилаллоксан и монометилмочевину [62].

Изомер теофиллин открыл в 1888 г. Коссель в чае. Он же затем показал, что при метилировании теофиллин превращается в кофеин, а при окислении влажным хлором разлагается на диметилаллоксан и мочевину [63].

Изомер параксантин обнаружил в моче Тудикум [64] (1879), а затем независимо от него Г. Саломон [65], который изучил это вещество более подробно. Окончательное установление его структурной формулы совпало с проведенным мной синтезом.

---

[55] Ber. chem. Ges., 1881, 14, 637; 1905, Ann., 1882, 215, 253.
[56] Ann., 1875, 175, 250.
[57] Ann., 1842, 41, 125.
[58] Ann., 1847, 61, 335.
[59] Ann., 1851, 71, 9; 79, 124.
[60] Ann., 1861, 118, 170.
[61] Ber. chem. Ges., 1882, 15, 453. Далее: Ann., 1882, 215, 311.
[62] Ber. chem. Ges., 1882, 15, 32. Далее: Ann., 1882, 215, 303; см. также: *Maly*, *Andreasch.*— Monatsh. Chem., 1882, 107.
[63] Ber. chem. Ges., 1888, 21, 2164; Z. physiol. Chem., 1889, 13, 298.
[64] Z. physiol. Chem., 1887, 11, 425.
[65] Ber. chem. Ges., 1883, 16, 195; 1885, 18, 3406.

Единственным монометилксантином, который был известен до того, как я начал свои исследования, был гетероксантин, обнаруженный Саломоном [66] в моче человека. Его превращением в кофеин и выяснением строения мы обязаны Крюгеру и Саломону [67], а образование его из теобромина в животном организме установили Готлиб и Бондзинский [68].

Попытки синтеза упомянутых выше метилированных ксантинов другими авторами не описаны.

Открытый Шерером [69] гипоксантин, как показывает само название, издавна был поставлен рядом с ксантином, что объяснялось не только сходством его состава и одновременным присутствием в животных и растительных тканях, но и сходными свойствами. Первую попытку экспериментально доказать связь между этими двумя веществами предпринял А. Штрекер [70]. Однако его данные о том, что гипоксантин, или, как он назвал его, саркин, может якобы под действием азотной кислоты превращаться в ксантин, А. Коссель [71] впоследствии признал ошибочными. Он же [72] показал, что наблюдавшееся Вейделем образование из гипоксантина красителя, сходного с мурексидом (долгие годы именовавшееся в литературе «реакцией Вейделя»), с чистым гипоксантином не удается. Лишь в самое последнее время М. Крюгеру [73] удалось получить из гипоксантина аллоксан; при этом он сначала получил бромгипоксантин, а потом окислил его соляной кислотой и хлорноватокислым калием. Затем он описал получение диметилгипоксантина [74], уже после того как Туа получил бензильное соединение, а Коссель — уретановое. Окончательное выяснение состава основания совпало с проведенным мною синтезом [75].

Столь же широко, как ксантин и гипоксантин распространены в животном царстве гуанин, обнаруженный Унгером [76] в гуано, и открытый Косселем [77] аденин. Важнейшие превращения первого из этих оснований, а именно его переход в ксантин [78] под действием азотной кислоты и его превращение в гуанидин [79] при действии хлора и воды, описал А. Штрекер; точными сведениями о гуанидине мы обязаны Косселю и его ученикам. Из превращений этого основания особенно важен его переход в гипоксантин при обработке азотной кислотой.

Как видно, ранние попытки экспериментально доказать связь между тремя столь сходными по составу соединениями — мочевой кислотой, ксан-

---

66 Ber. chem. Ges., 1885, **18**, 3407.
67 Z. physiol. Chem., 1895, **21**, 169.
68 Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 1113.
69 Ann., 1850, **73**, 328.
70 Ann., 1858, **108**, 156.
71 Z. physiol. Chem., 1882, **6**, 428.
72 Z. physiol. Chem., 1882, **6**, 428.
73 Z. physiol. Chem., 1894, **18**, 445.
74 Z. physiol. Chem., 1894, **18**, 436.
75 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2228.
76 Poggendorfs Ann., 1845, **65**; Ann., 1846, **58**, 20; **59**, 58.
77 Ber. chem. Ges., 1885, **18**, 79, 1928; Z. physiol. Chem., 1886, **10**, 250; 1888, **12**, 241.
78 Ann., 1858, **108**, 141.
79 Ann., 1861, **118**, 151.

тином и гипоксантином — были тщетными. Не удавалось, в частности, удалить кислород из молекулы мочевой кислоты с помощью обычных восстановителей. Поэтому 15 лет назад я избрал другой путь для достижения этой цели. Прежде всего, путем воздействия хлороформом я произвел замещение хлором атомов кислорода, стоящих у трех атомов водорода в молекуле метилмочевой кислоты [80]. Полученный продукт $CH_3C_5N_4Cl_3$ представлял собой весьма реакционноспособное вещество, в котором самыми разными способами можно было заместить галоген этоксилом, гидроксилом и частично водородом. Необходимость найти место этого продукта в химической систематике и дать ему наименование заставила меня рассматривать его как производное до тех пор неизвестного соединения $CH_3C_5H_3N_4$, которое я назвал метилпурином. Это привело к необходимости считать происхождение мочевой кислоты от пурина — C_5H_4N. В оправдание этого наименования скажу, что оно представляло собой комбинацию из слов «purum» и «uricum» и что известные мне в то время факты со всей очевидностью свидетельствовали об основной природе исходного соединения. Последующее нахождение этого соединения подтвердило первоначальное предсказание. Пурин на самом деле является родоначальником мочевой кислоты, ксантина и гипоксантина, образуя с ними следующий ряд:

$C_5H_4N_4O_3$	$C_5H_4N_4O_2$	$C_5H_4N_4O$	$C_5H_4N_4$
мочевая кислота	ксантин	гипоксантин	пурин

В данном случае в целях систематики, как и в других разделах органической химии, представлялось целесообразным поставить в центр водородное соединение и говорить о группе пурина. Я вполне сознавал, что при этом нарушаю старый обычай, согласно которому все уреиды и диуреиды двухосновных кислот, родственных мочевой кислоте, объединялись в так называемую группу мочевой кислоты. Однако эта группа веществ стала настолько необъятной, что едва ли можно было избежать ее подразделения, а различия в структуре и свойствах между пурином и малонилмочевиной или парабановой кислотой так же велики, как и различия между пиридином и хинолином или между бензолом и нафталином. Я полагаю поэтому, что в будущем проведут грань между пуриновыми телами, к которым относятся мочевая кислота, ксантин и т. п., и более простыми уреидами многоосновных кислот. Далее я намерен остановиться на всех тех соединениях, происхождение которых от пуринов точно доказано, дав при этом обзор моих собственных исследований с указанием на более подробные специальные сообщения.

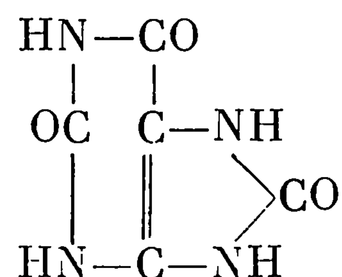
СТРОЕНИЕ И НОМЕНКЛАТУРА ПУРИНОВЫХ ТЕЛ

Поскольку из всех производных пурина мочевая кислота издавна изучалась наиболее тщательно, то сейчас, как и прежде, приступая к рассмотрению структуры этого класса соединений, следует также начинать с нее.

---

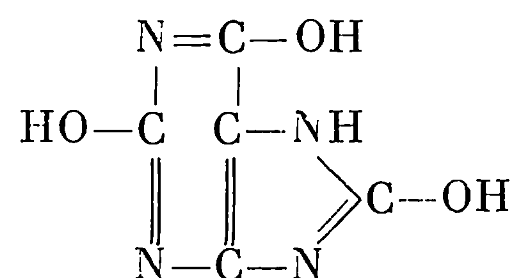
[80] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 328.

Как уже было упомянуто, из всех ранее предложенных формул мочевой кислоты лучше всего согласуется с известными фактами формула Медикуса:



Эта формула отражает простую картину расщепления на аллоксан и мочевину, разложения с образованием угольной кислоты, аммиака и гликокола и, наконец, превращения в аллантоин. Далее, она без какой бы то ни было натяжки объясняет наблюдавшийся мной процесс образования тетраметилмочевой кислоты при воздействии щелочами и иодметилом, а также установленный мной факт существования изомерных монометил-, диметил- и триметилмочевых кислот. Однако она непригодна для объяснения существования пяти монометилмочевых кислот, поэтому необходимы дополнительные соображения, связанные с пространственной структурой [81]. Я не буду здесь более подробно останавливаться на этом вопросе, так как экспериментальное исследование пятой метилмочевой кислоты еще не закончено [82].

Современному уровню наших знаний и представлениям в той же мере соответствует еще лишь одна весьма сходная формула:

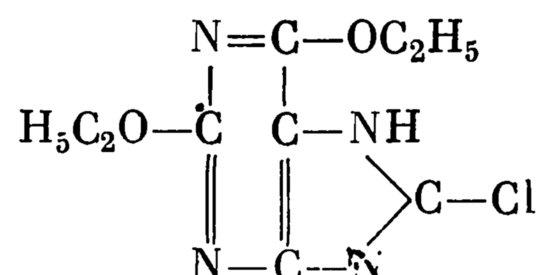


которая представляет таутомерную форму. Более того, она имеет преимущество в том, что лучше отражает связь мочевой кислоты с пурином, делает более понятным и ее превращение в трихлорпурин под действием треххлористого фосфора, и ее кислую природу. Быть может, существуют обе таутомерные формы, поскольку известно, что выделенная из солей на холоду аморфная кислота обладает несколько иными свойствами, нежели образовавшаяся при кипячении или при длительном стоянии кристаллическая форма. До тех пор пока у нас нет возможности провести экспериментальное различие между лактамной и лактимной формулами (как их можно для краткости обозначить), я по старой привычке буду предпочтительно пользоваться первой. По-иному обстоит дело с алкильными производными, у которых, как известно, легко установить, связан ли алкил с азотом или с кислородом. Подробно исследованные метилмочевые кислоты, о которых далее пойдет речь, все выводятся из лактамной формулы; вместе с тем изве-

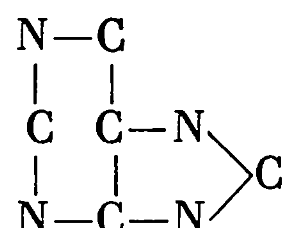
---

[81] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1982.
[82] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2721.

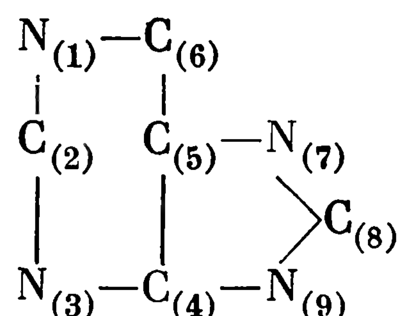
стно большое число галогенсодержащих алкилоксисоединений, в качестве представителя которых я приведу здесь лишь 2,6-диэтокси-8-хлорпурин.



Содержащийся в мочевой кислоте, согласно приведенным выше формулам, комплекс C_5N_4, или, если его представить структурно:



я называю пуриновым ядром; все выводимые из него пуриновые тела содержат одновременно кольцевые группы атомов — метадиазин и имидазол. Чтобы упростить создание единой номенклатуры многочисленных соединений, я предложил [83] пронумеровать члены пуринового ядра по следующей схеме:



и обозначить положение замещающих групп, добавляя, как обычно, соответствующую цифру, и далее, согласно постановлению Женевского конгресса, установить порядок следования замещенных в соответствии с атомным весом элемента, присоединенного непосредственно к пуриновому ядру.

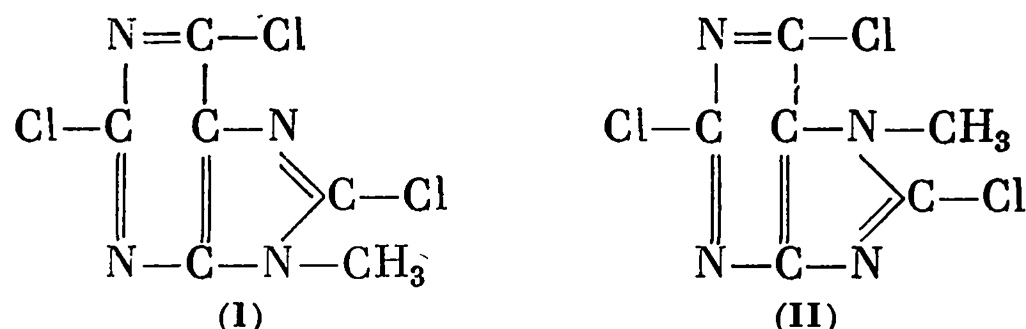
Поскольку химики по праву не любят преувеличенного схематизма, я по возможности буду сохранять собственные наименования — мочевая кислота, ксантин и т. д., пользуясь, однако, при обозначении производных изложенными выше принципами номенклатуры, особенно в отношении обозначения порядкового номера замещающих групп. Этих замечаний достаточно для понимания применяемых далее наименований.

Строение пурина и его метил- и хлорпроизводных

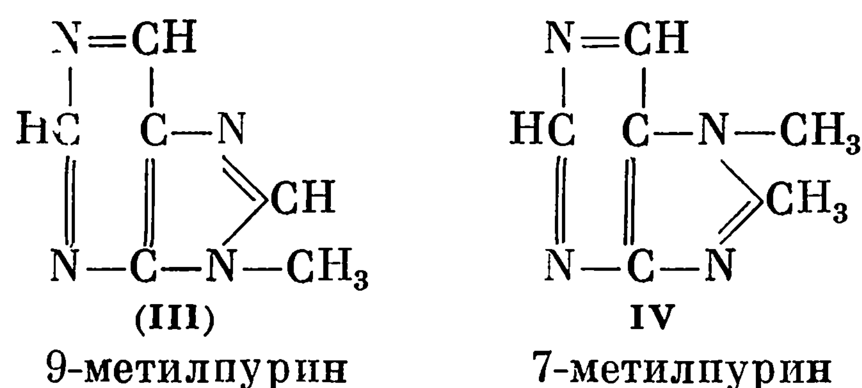
Восстановление мочевой кислоты и ее метилпроизводных было до сих пор осуществимо лишь обходным путем, через хлорирование пурина. Первый успешный шаг в этом направлении был сделан в случае 9-метилмочевой кислоты, которая под действием треххлористого фосфора переходит в 9-ме-

[83] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 557.

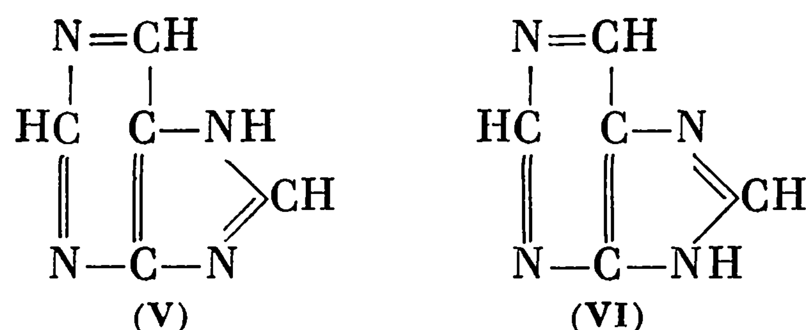
тилтрихлорпурин. Этот переход можно сравнить с превращением амида в имидхлорид. Если исходить из структурной формулы 9-метилмочевой кислоты, то для 9-метилхлорпурина получим формулу (I). Аналогичным образом из 7-метилмочевой кислоты возникает изомерный 7-метилхлорпурин, соответствующий формуле (II)



Такой же тип изомерии существует и для метилпуринов, получаемых путем восстановления трихлоридов: это видно из следующих формул:



Из этого следует, что для свободного пурина, соответствующего мочевой кислоте, мы можем выбирать одну из двух формул:

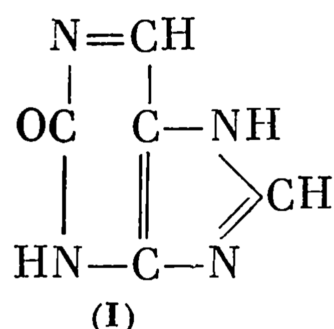


Само собой разумеется, то же относится и к трихлорпурину. Эти две формулы, очевидно, представляют новый случай таутомерии, напоминающей таутомерию амидина. То же повторяется у остальных производных пурина, у которых имидазольное кольцо не содержит кислорода. К ним относятся ксантин, гипоксантин, аденин, теофиллин и др. В большинстве случаев я мог представить себе оба изомерных продукта метилирования — два метиладенина, два метилгипоксантина — при том, что водородные соединения известны лишь в одной форме. Для удобства я буду в дальнейшем использовать для свободного пурина лишь формулу (V), следуя этому во всех аналогичных случаях.

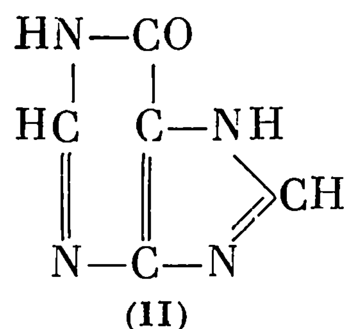
Строение монооксипурина

Монооксипурин, который содержит кислород, связанный так же, как в мочевой кислоте, теоретически можно представить себе в трех следующих

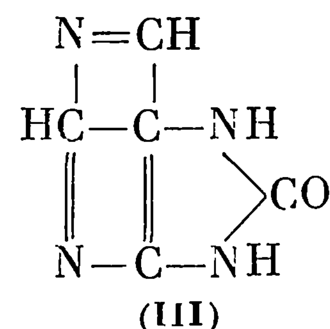
формах:



(I)

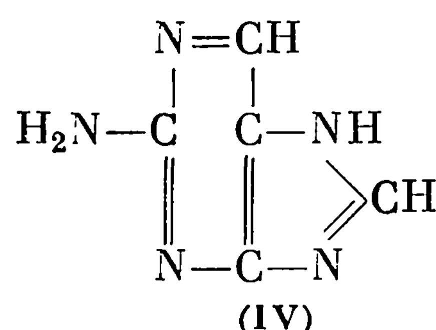


(II)

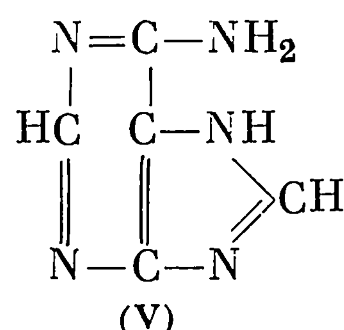


(III)

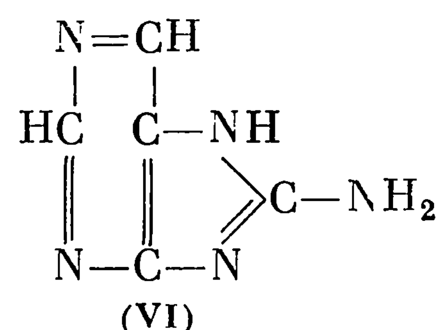
Без дальнейшего обсуждения ясно, что на место этих можно было бы поставить соответствующие лактимные формулы. Формы (II) и (III) известны; метильные же производные получены от всех трех форм. Аналогично обстоит дело с моноаминопуринами, но для них по ряду соображений, которые будут изложены ниже, я привожу следующие формулы:



(IV)



(V)

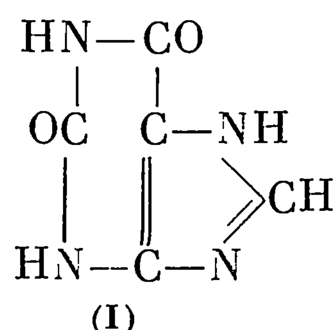


(VI)

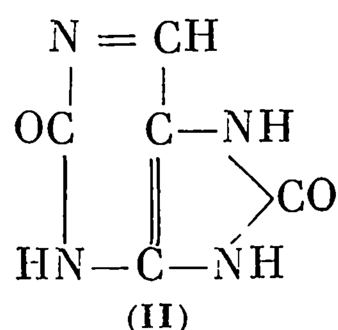
Известны форма (V) (аденин) и метильное производное всех трех.

Строение диоксипурина

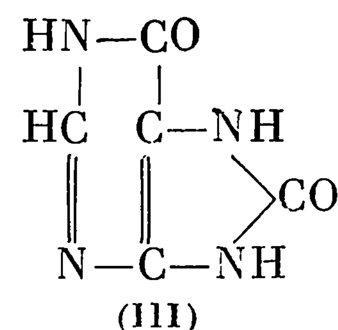
Для диоксипуринов также возможны три изомера:



(I)

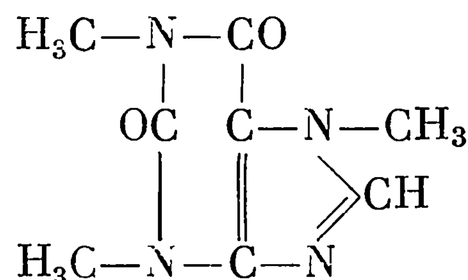


(II)



(III)

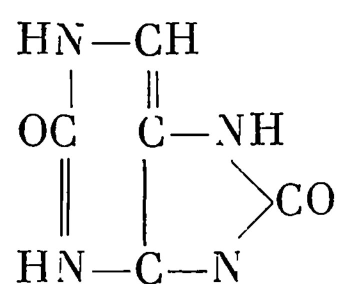
Из них получены формы (I) и (III); метильные же производные известны для всех трех форм. Особого рассмотрения заслуживает положение ксантина в этой группе, так как выяснение его строения было наиболее трудным. Правда, еще до моих исследований ксантина Медикус [84] вывел принятую мной сейчас для 2,6-диоксипурина формулу (I) и приписал соответствующее строение кофеину:



Однако из фактов, свидетельствующих о родстве кофеина и мочевой кислоты, в то время было известно лишь образование амалиновой кислоты и расщеп-

[84] Ann., 1875, 175, 230.

ление на угольную кислоту, аммиак, метиламин и саркозин. Позднее к этому прибавилось наблюдавшееся мною расщепление кофеина на диметилаллоксан и монометилмочевину, аналогичное разложение ксантина на аллоксан и мочевину, перевод ксантина путем метилирования в теобромин и кофеин и, наконец, обнаружение двойной связи в кофеине (соответственно в оксикофеине) путем перевода в диэтоксиоксикофеин. Но проведенное мною расщепление последнего на апо- и гипокофеин, кафуровую кислоту и т. д., а также установленное позже различие между ним и α-триметилмочевой кислотой привели меня к убеждению, что в ксантине углеродно-азотное ядро имеет не такую структуру, как в мочевой кислоте, и я выразил это основанное на фактах убеждение, выведя для ксантина следующую формулу [85]:



И только синтез ксантина и, в частности, установление того факта, что оксикофеин представляет собой триметилмочевую кислоту, заставили меня отказаться от своей формулы и принять формулу Медикуса [86].

Работу, которая потребовалась, чтобы прийти к этому выводу, я могу без преувеличения назвать чрезвычайно ценной, и потому я считаю себя вправе именно на этом примере обсудить значение преждевременных структурно-химических спекуляций. Нередко бывает так, что из многочисленных формул, предлагаемых с течением времени для важнейших природных соединений, одна в конечном счете, признается правильной. В истории нашей науки обыкновенно преувеличивается значение такого случайно оказавшегося правильным прогноза, ошибка же в выборе формулы редко ставится ее автору в упрек. Такое положение порождает склонность к спекуляциям в тех областях, где не хватает фактов, и в какой-то мере лишает притягательной силы некоторые экспериментальные проблемы. Достаточно обратиться к новейшей истории группы терпенов, чтобы убедиться в правильности сказанного. В данном случае, например, я могу заявить, что формулы Медикуса, хотя они и были правильными, на протяжении всего моего исследования ни разу не послужили стимулом для экспериментов и что, напротив, все решающие факты были установлены либо по ходу эмпирических наблюдений, либо в прямой связи с прежними экспериментальными данными.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА

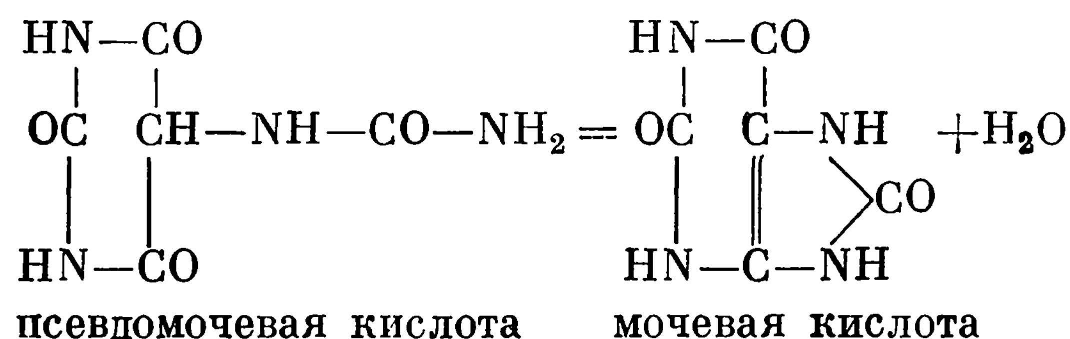
Для синтеза пуриновой группы было использовано преимущественно пять методов: во-первых, получение мочевой кислоты и ее метильных производных из псевдомочевой кислоты; во-вторых, метилирование мочевой кис-

[85] Ann., 1882, 215, 313.
[86] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 549.

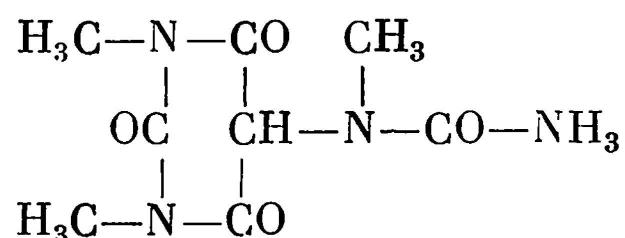
лоты и ксантина; в-третьих, превращение мочевой кислоты и диоксипурина в хлорид под действием треххлористого фосфора; в-четвертых, перевод хлорпроизводных в окситио- и аминопроизводные; в-пятых, восстановление хлорпурина иодистым водородом или цинковой пылью. Многообразное применение этих методов видно из приводимого ниже обзора результатов.

Синтез мочевой кислоты из псевдомочевой кислоты

Эта реакция, неоднократно без успеха применявшаяся в прошлом, представленная на следующей схеме:



была впервые проведена Л. Ахом и мной [87] путем сплавления исходного вещества с щавелевой кислотой, а несколько позже я нашел более удобный метод [88] с использованием минеральных кислот. Достаточно было растворить псевдомочевую кислоту в соляной и подвергнуть кратковременному кипячению. Если использовать саму псевдомочевую кислоту, то при этом потребуется очень большое количество растворителя, если же использовать метильное производное, то эта трудность отпадает, и методика сильно упрощается. В отдельных случаях, например с 1,3,7-триметилпсевдомочевой кислотой,



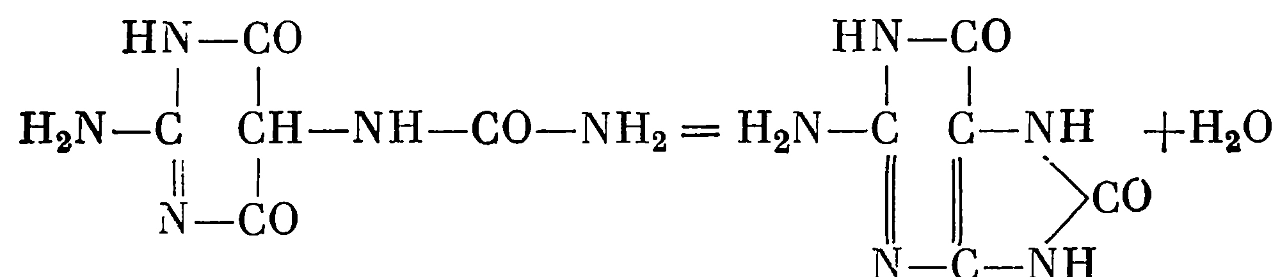
отщепление воды и превращение в триметилмочевую кислоту (оксикофеин) происходят в присутствии минеральной кислоты при простом нагревании водного раствора.

Данный метод представляется еще более плодотворным, если учесть известное наблюдение, согласно которому метилированные псевдомочевые кислоты могут быть получены соединением монометил- или диметилаллоксана не только с аммиаком, но и с метиламином. Этот метод имеет, кроме того, особое преимущество: он позволяет получать метилмочевую кислоту известного состава и, как правило, в чистом виде. Наконец, тот факт, что этот синтез служит еще одним подтверждением структурной формулы мочевой кислоты, не требует дополнительных доказательств. Таким способом бы-

---

[87] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2473.
[88] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 559.

ли получены следующие метилмочевые кислоты: 1-метил-[89], 7-метил-, 1,3-диметил-, 1,7-диметил- и 1,3,7-триметилмочевая кислота и, кроме того, 1,3-диэтилмочевая кислота [90]. Этот метод оказался, наконец, применимым и для имидопсевдомочевой кислоты, которая может быть превращена в 2-амино-6,8-диоксипурин по следующей схеме [91]:



Алкилирование оксипурина

Первое указание на этилирование мочевой кислоты исходит от Дригина, который воздействовал иодистым этилом на сухой мочекислый свинец и получал при этом одно диэтил- и одно триэтилпроизводное. Проверка его немногочисленных наблюдений, которая представляется мне совершенно необходимой, до сих пор не проводилась. Значительно более тщательно изучено метилирование мочевой кислоты сухим способом по Хиллу и Мебери [92]. Нагревая мочекислый свинец с иодистым метилом, они получали, в зависимости от того, применялась ли кислая или нейтральная соль, первую монометил-(ныне 3-метил)-мочевую кислоту и первое диметилпроизводное (ныне 3,-9-диметилмочевая кислота). Поскольку эта реакция должна проводиться в закрытом сосуде под давлением и сопровождается замедленным выпадением свинца, то она практически трудновыполнима; она остается такой же и после некоторой модификации, которая была впервые применена мной [93] и которая состоит в том, чтобы воздействовать иодистым метилом на основной мочекислый свинец не при 160°, а при температуре водяной бани.

Значительно более простым по выполнению и более плодотворным по результатам является предложенное мной метилирование влажным способом. Этот метод заключается во взаимодействии щелочного раствора мочевой кислоты с иодистым метилом при встряхивании. Судя по накопленным до сих пор наблюдениям [94], при таком взаимодействии получают (в зависимости от количества примененной щелочи и иодметила) 3-метил- и 9-метилмочевую кислоту; 3,9-диметил-; 1,3-диметил- и 7,9-диметилсоединение; 3,7,9-триметилмочевую кислоту и в заключение в качестве конечного продукта — тетраметилмочевую кислоту. Так происходит, если реакция идет при более высоких температурах. При более низких температурах при данном способе, наряду с другими продуктами, также образуется 1,3,7-триметилмочевая кислота (оксикофеин) (личное сообщение Ф. Аха). Само собой разумеется,

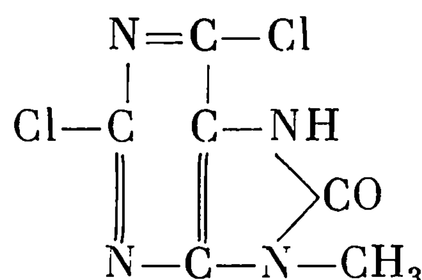
[89] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 3089.
[90] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1814.
[91] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 559.
[92] Amer. Chem. J., 2, 305; Ber. chem. Ges., 1876, 9, 370.
[93] Ber. chem. Ges., 1884, 17, 330.
[94] Я хочу отметить заслуги Ф. Аха при разработке метода.

что этот метод можно повторить и для различных метилмочевых кислот; наконец, его можно использовать для получения мочевых кислот с различными алкилами, в том числе метилбензилмочевой и диметилбензилмочевой кислот.

Метилирование ксантина впервые осуществил Штрекер, который использовал для этого сухой способ. Нагревая теоброминсеребро с иодистым метилом, он получил кофеин и таким образом доказал гомологию обоих оснований [95]. По мнению Штрекера, проведением такого же опыта с ксантинсеребром можно получить отличающийся от теобромина диметилксантин, о котором больше никаких сведений не имеется. Позже мне удалось получить теобромин, воздействуя иодистым метилом на ксантин-свинец [96]. Метилирование влажным способом в данной группе впервые наблюдали Э. Шмидт и Преслер [97], которые получили кофеин путем нагревания теобромина со щелочью и иодистым метилом в разведенном щелочном растворе. Я также после этого неоднократно проводил метилирование в водно-щелочном растворе путем встряхивания с иодистым метилом при различных температурах. Так мне удалось непосредственно получить кофеин нагреванием ксантина с тремя молями нормальной щелочи и тремя молями иодистого метила; однако выход в этом случае был очень низким. Значительно легче эта операция удается с галоидксантинами, которые являются более сильными кислотами. Так, хлор- и бромксантин при использовании влажного способа превращаются в хлор- или (соответственно) бромкофеин [98] с хорошим выходом. Однако в других случаях метилирование ксантинов, не содержащих галогена, представляет собой довольно гладко протекающий процесс. Мне хотелось бы еще упомянуть, что метилирование гипоксантина и аденина было произведено М. Крюгером [99] в щелочно-спиртовом растворе.

Получение хлорпурина

Обменное взаимодействие между оксипуринами и хлоридами фосфора ведет в зависимости от условий эксперимента к различным результатам; оно стало ценнейшей реакцией для искусственного получения пуриновых тел. Чаще всего его использовали с мочевой кислотой. Первым веществом, полученным с помощью этой реакции, стал 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурин [100], образующийся из неочищенной метилмочевой кислоты путем нагревания с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором (при 130°):



[95] Ann., 1861, **118**, 170.
[96] Ann., 1882, **215**, 311.
[97] Ann., 1883, **217**, 294.
[98] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2237; 1898, **31**, 2563.
[99] Z. physiol. Chem., 1894, **18**, 434.
[100] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 330.

Его образование из 9-метилмочевой кислоты происходит по следующей схеме (это было впоследствии подтверждено путем использования очищенного препарата):



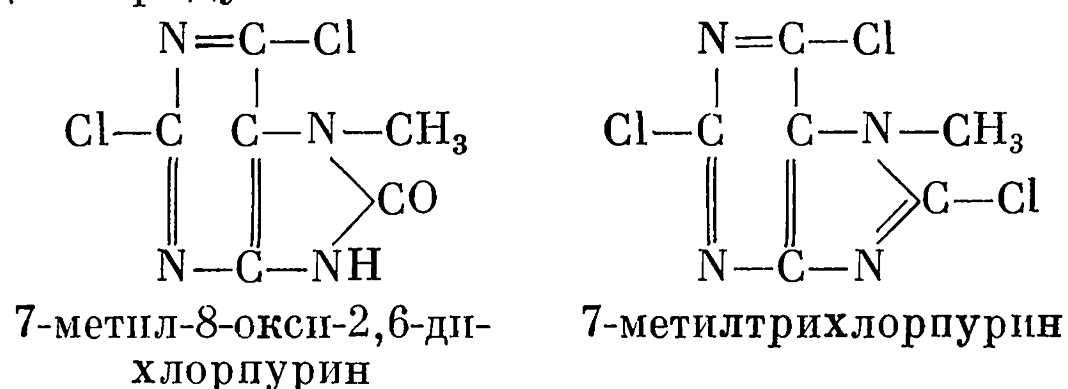
$$C_5H_3N_4O_3—CH_3+2PCl_5=C_5HN_4OCl_2—CH_3+2POCl_3+2HCl.$$

При более сильном нагревании со смесью оксихлорида и хлорокиси фосфора и пятихлористым фосфором этот продукт переходит в 9-метилтрихлорпурин. Это превращение легче происходит при нагревании с одной хлорокисью фосфора [101].



$$3C_5HN_4OCl_2—CH_3+POCl_3 = 3C_5N_4Cl_3—CH_3+PO(OH)_3.$$

При сходных условиях происходит превращение 7-метилмочевой кислоты [102] в следующие продукты:

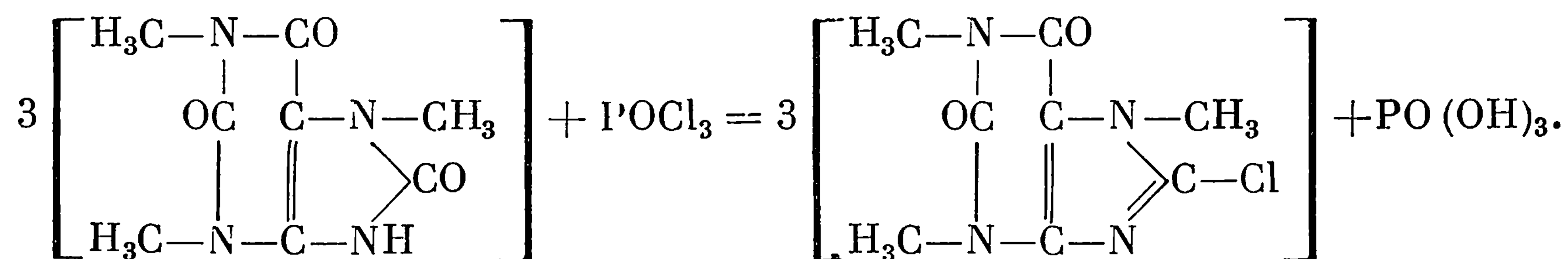


7-метил-8-окси-2,6-дихлорпурин 7-метилтрихлорпурин

Чтобы получить такие результаты с самой мочевой кислотой, необходимо изменить условия эксперимента. Присутствие пятихлористого фосфора осложняет течение реакции, а нерастворимость кислоты — взаимодействие реагентов. Этим и объясняются первоначальные неудачи [103]. Если же воздействовать пятихлористым фосфором на мочекислый калий (при 160—170°), то с хорошим выходом образуется 8-окси-2,6-дихлорпурин [104]. Чтобы добиться его превращения в трихлорпурин, необходимо дальнейшее нагревание с хлорокисью фосфора до 160°; из-за плохой растворимости материала хлорокись фосфора следует брать в большом избытке и всю массу часто встряхивать [105].

Существенно по-иному протекает реакция треххлористого фосфора с мочевой кислотой с алкилированным аллоксановым ядром, но и здесь характер реакции зависит от числа и положения метильных групп.

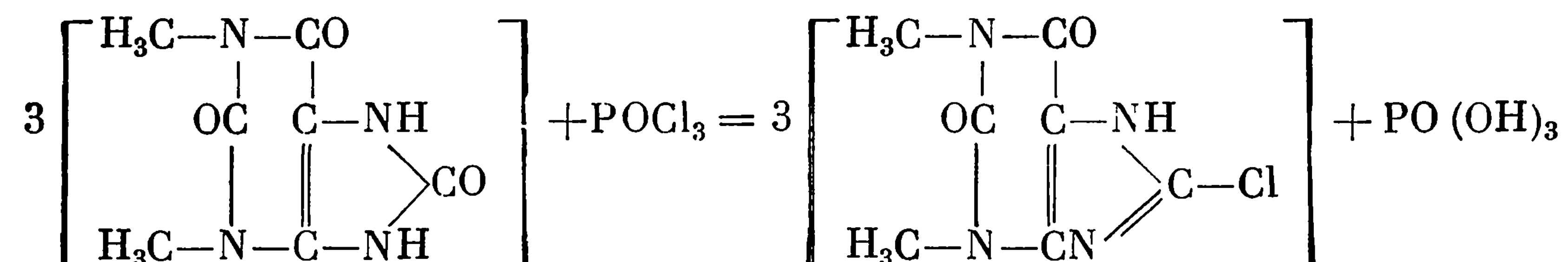
Самое раннее наблюдение подобного рода относится к оксикофеину (1,3,7-триметилмочевой кислоте) [106]. В результате кипячения с хлорокисью фосфора и треххлористым фосфором, а также с одной хлорокисью оксикофеин почти количественно превращается в хлоркофеин:



[101] Ber. chem. Ges., 1898 31, 2568.
[102] Ber. chem. Ges., 1899, 32, 271.
[103] Ber. chem. Ges., 1884, 17, 330.
[104] *Fischer E., Ach L.*— Ber. chem. Ges., 1897, 30, 2208.
[105] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 2220.
[106] Ann., 1882, 215, 271.

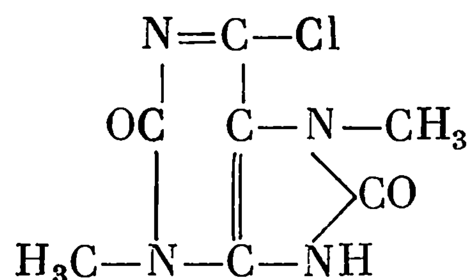
Атомы кислорода 2 и 6, которые в предыдущих случаях удалялись первыми, здесь из-за отсутствия водорода и благодаря наличию метильных групп защищены от воздействия треххлористого фосфора.

Такие же наблюдения были проведены с 1,3-диметилмочевой кислотой, которая под действием хлорокиси фосфора и треххлористого фосфора (140—150°) легко превращается в хлортеофиллин [107].



Подобная реакция была позже осуществлена при воздействии одной хлорокисью фосфора на 3-метилмочевую кислоту [108], на 3,7-диметилмочевую кислоту [109] и на 1,7-диметилмочевую кислоту [109], которые теряют при этом лишь кислород, стоящий в положении 8, и превращаются в 3-метилхлорксантин и соответственно в хлортеобромин (3,7-диметилхлорксантин) и хлорпараксантин (1,7-диметилхлорксантин).

В какой мере незначительные изменения условий влияют на результат, легко видеть на примере 3,7-диметилмочевой кислоты. Так, если последнюю нагревать до 140° не с одной хлорокисью фосфора, а с добавлением пятихлористого фосфора, то хлор занимает положение 6, и вместо хлортеобромина, образуется 3,7-диметил-2,8-диокси-6-хлорпурин [110].



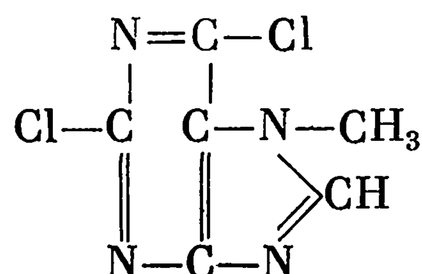
Если же температуру реакции повысить до 170°, то при избытке пятихлористого фосфора произойдет отщепление метила и от обоих других кислородных атомов, в результате образуется 7-метилхлорпурин [110]. Такое же замещение метильной группы наблюдалось и в трех других метилмочевых кислотах. 3,7, 9-Триметилпроизводное под действием хлорокиси фосфора и пятихлористого фосфора уже при 145—150° превращается в 7,9-диметил-8-окси-2,6-дихлорпурин [111], при аналогичных условиях из 7,9-диметилмочевой кислоты образуется 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурин [112], а тетраметилмочевая кислота при нагревании с оксихлоридом при 160° дает хлоркофеин [113].

Добиться с помощью пятихлористого фосфора отщепления кислорода от ксантинов труднее. Попытки осуществить это в опытах с самим ксантином

---

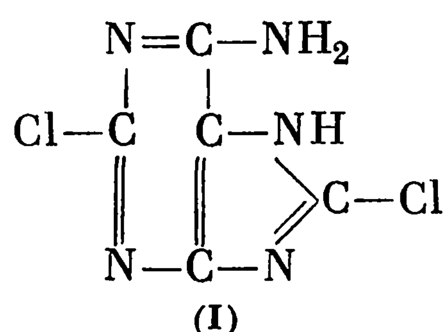
[107] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 3138.
[108] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1980.
[109] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2622.
[110] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2481; 1897, **30**, 1839.
[111] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2494.
[112] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 270.
[113] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3010.

до сих пор не дали результата. Лучше обстоит дело с теобромином, но при этом отщепляется также и метил. Если же основание подвергают нагреванию до 140° с хлорокисью фосфора, то получают 7-метил-2,6-дихлорпурин [114].

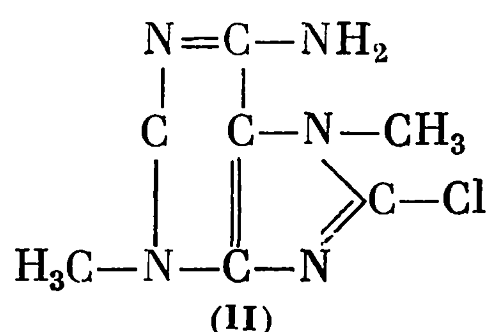


Если же добавить пятихлористый фосфор и повысить температуру до 160°, то произойдет хлорирование еще одной метильной группы и образуется 7-метилтрихлорпурин [115]. Тот же продукт образуется из кофеина при нагревании с хлорокисью фосфора и PCl_5 до 170°, но при этом наблюдается меньший выход [116].

Из других применений этой реакции я здесь упомяну лишь о превращении 6-амино-8-окси-2-хлорпурина в дихлораденин [117] [формула (I)] и 3,7-диметил-6-амино-2,8-диоксипурина в 3,7-диметил-6-амино-2-окси-8-хлорпурин [118] [формула (II)].



(I)



(II)

Превращение галоидпурина в окси-, тио- и аминопурин

Замещение галогена гидроксилом можно в ряде случаев осуществить с помощью щелочных растворов. Воздействие последних легче всего происходит при наличии нейтральных соединений, таких, например, как оба метилхлорпурина или 7-метил-2,6-дихлорпурин, в которых галоген быстро и легко отщепляется с образованием оксипурина [119]. В других случаях выход продукта при таком методе оставляет желать лучшего, так как одновременно происходит другая реакция, приводящая к гидролитическому расщеплению пуринового ядра. Так, 7,9-диметил-8-окси-2,6-дихлорпурин при нагревании со щелочью дает едва ли половину 7,9-диметил-6,8-диокси-2-хлорпурина [120], остальное же переходит в легкорастворимое соединение; еще хуже обстоит

[114] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 2400.
[115] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2489.
[116] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2481.
[117] Ber. chem. Ges., 1898, 31, 104.
[118] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1839.
[119] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1846.
[120] Ber. chem. Ges., 1899, 32, 255.

дело с выходом оксикофеина при воздействии щелочных растворов на хлор- или бромкофеин [121].

Значительно лучшие результаты дает в этом случае спиртовая щелочь. Ее воздействие происходит, как правило, при более низких температурах и ведет к образованию алкилоксипроизводных; гидролитическое же отщепление пуринового ядра подавляется. Примеры такого рода мы находим в случае с хлор- или бромкофеином [122] и с обоими метилтрихлорпуринами, которые способны легко превращаться в диалкилоксипроизводные [123].

Кислые галоидпурины, как правило, более устойчивы к действию щелочей [124], это особенно относится к гидролитическому расщеплению пуринового ядра; однако и отщепление галогена происходит у них значительно медленнее. Так, бромтеобромин удается превратить в 3,7-диметилмочевую кислоту лишь при многочасовом нагревании со щелочью, и выход при этом вполне удовлетворителен [125]. Точно так же превращение кислого трихлорпурина в 6-оксидихлорпурин протекает при нагревании с водной щелочью вполне удовлетворительно [126]. Вместе с тем в случае бромксантина данный метод совершенно не пригоден и отщепление галогена, находящегося в положении 2 под действием водной щелочи часто представляет большие трудности. Иногда с помощью спиртовых щелочей удается добиться лучших результатов, как показывает превращение трихлорпурина в 2,6-диэтокси-8-хлорпурин [126].

Сильнее щелочей действует концентрированная соляная кислота в условиях повышенной температуры. При 125—130° она в большинстве случаев вызывает полное отщепление галогена и его замещение гидроксилом. В качестве типичного примера я приведу превращение трихлорпурина [127] и его обоих метилпроизводных в мочевую кислоту и соответственно в метилмочевую кислоту [128]. В этих случаях сначала отщепляется галоген в положении 8, а затем два остальных. Это тем более поразительно, что в диоксихлорпуринах галоген в положении 8 удерживается, как правило, наиболее прочно. Так, хлоркофеин устойчив к действию соляной кислоты [129] при 130°, тогда как изомеры 6,8-диокси-2-хлорпурин [130] и 2,8-диокси-6-хлорпурин именно при нагревании с соляной кислотой легко отдают свой хлор. Еще легче под влиянием соляной кислоты разлагаются иодпурины, о чем свидетельствует превращение 2,6-дииодпурина в ксантин [131] при 100°.

Подобно щелочам, с образованием тиосоединений, действует водный раствор сульфгидрата калия, однако эта реакция протекает легче. Так, трихлорпурин под действием избытка сульфгидрата калия уже при 100° превращается

---

[121] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2485.
[122] Ann., 1882, **215**, 266.
[123] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1846.
[124] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 3266.
[125] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2480.
[126] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2227.
[127] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2223; 2211.
[128] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2492.
[129] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3011.
[130] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 250.
[131] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2562.

в тритиопурин, а из бромксантина при 120° образуется 2,6-диокси-8-тиопурин, тогда как перевод в мочевую кислоту под действием щелочей не удается [132].

Аммиак действует при высокой температуре на хлорпурины, как правило, вызывая образование аминопроизводных, и при применении спиртового раствора ниже 150° вряд ли следует опасаться гидролитического расщепления пуринового ядра. При применении водного аммиака, который действует несколько сильнее, чем спиртовый, разрушение ядра в большинстве случаев происходит лишь в незначительной степени, поэтому таким способом можно получать диаминопурины. Напротив, ни одного триаминопроизводного до сих пор получено не было. Поскольку воздействием азотной кислоты часто легко удается заместить аминогруппу гидроксилом, я повторно использовал этот путь для получения оксипуринов из галогенопроизводных.

Этих замечаний вполне достаточно для общей ориентации, но само собой разумеется, что они не освобождают нас от необходимости в каждом конкретном случае эмпирически находить оптимальные пути.

Восстановление галогенсодержащих пуринов

Восстановление галоидопуринов в соответствующие водородные соединения удобнее всего, как правило, проводить с помощью дымящего иодистого водорода с добавлением иодфосфония. Этот метод был сначала применен для 9-метил- и 7,9-диметил-8-окси-2,6-дихлорпурина [133], а затем для всех пуринов, которые содержат кроме галогена кислород, серу или аминогруппу. Лишь в одном случае — с 2-амино-8-окси-6-иодпурином — при температуре до 100° реакция останавливалась на образовании соответствующего иодпроизводного — 2-амино-8-окси-6-иодпурина, а при более высокой температуре происходило сложное расщепление молекул [134].

Не столь просто осуществляется действие иодистого водорода на хлорпурины, не содержащие кислорода. Так, под действием дымящего иодистого водорода и иодфосфония трихлорпурин уже при обычной температуре превращается в гидуринфосфорную кислоту [135]; при этом происходит отщепление одного атома углерода. Напротив, путем восстановления 7-метил-2,6-дихлорпурина с помощью иодистого водорода при комнатной температуре удалось получить небольшие количества 7-метилпурина [136]. Однако выход при этом столь мал, что данный метод может иметь лишь ограниченное значение. В этом случае восстановление до водородных соединений должно производиться сложным путем.

Путь этот был подсказан результатами наблюдения, согласно которым концентрированный иодистый водород дает при 0° иодпурин, затем восстанавливающийся при кипячении с цинковой пылью и водой. Так, из трихлор-

[132] Ber. chem. Ges., 1898, 31, 431.
[133] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 332.
[134] Ber. chem. Ges., 1898, 31, 2621.
[135] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2546.
[136] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2550.

пурина под действием иодистого водорода при 0° образуется дииодпурин, а из 7-метилдихлорпурина при тех же условиях — монолодсоединение; оба они могут быть легко превращены в пурин или (соответственно) в 7-метилпурин с помощью цинковой пыли [137]. Частичного восстановления хлорпуринов также можно добиться с помощью цинковой пыли и воды. Таким образом 7-метилхлорпурин и 7-метилтрихлорпурин могут быть переведены в 7-метил-2-хлорпурин; точно такое же превращение возможно и с 9-метил-трихлорпурином. Возникшее из последнего монохлорсоединение можно затем путем обработки иодистым водородом при 0° перевести в соответствующее иодное соединение, а его в свою очередь путем кипячения с водой и цинковой пылью — в 9-метилпурин. В некоторых случаях рекомендуется повысить восстанавливающее действие цинковой пыли добавлением аммиака.

Я привел эти наблюдения подробно, так как они показывают, сколь различные результаты можно получить при незначительных, на первый взгляд, изменениях условий.

ОБЗОР ПОЛУЧЕНИЯ И СТРУКТУРЫ ОТДЕЛЬНЫХ ПУРИНОВ

Чтобы показать, насколько подробно с помощью имевшихся до сих пор методов изучена группа пуринов, мне представляется необходимым дать обзор химии важнейших из этих соединений по отдельности; это одновременно позволит еще раз уточнить те выводы, порой не совсем отчетливо сформулированные, которые легли в основу построения структурных формул. Я следую при этом определенному порядку, понятному на основании вышеизложенного, без дополнительных объяснений, и начинаю с описания оксипуринов, во главе которых ставлю триоксипурины или мочевые кислоты.

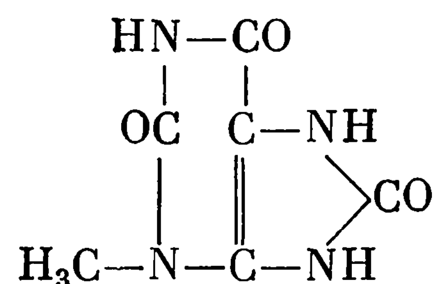
Триоксипурины или мочевые кислоты

Структура самой мочевой кислоты уже обсуждалась довольно подробно. То же можно сказать о новом синтезе ее из псевдомочевой кислоты и превращении в трихлорпурин путем обработки хлорокисью фосфора. Несравненно более многочисленны мои наблюдения, касающиеся метилпроизводных мочевой кислоты.

Монометилмочевые кислоты

До сих пор их известно пять [138], четыре из которых хорошо изучены. Я перечисляю их здесь в порядке их открытия:

3-Метилмочевая кислота

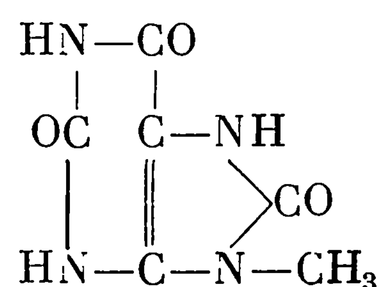


[137] Ber. chem. Ges., 1898, 31, 2550.

[138] Позднее была найдена еще одна. См. Ber. chem. Ges., 1899, 32, 2721.

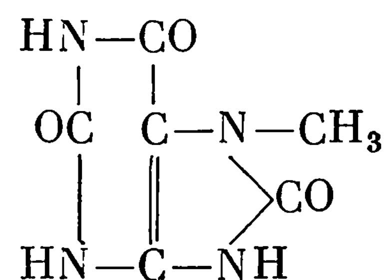
Она была получена Хиллом и Мебери путем воздействия иодистого метила на кислый мочекислый свинец. По моим наблюдениям [139] ее удобней получать влажным путем, встряхивая щелочной раствор мочевой кислоты с иодистым метилом при 70—100°. В наиболее чистом виде ее получают [140] путем нагревания 3-метилхлорксантина с соляной кислотой (до 125°). Судя по расщеплению на монометилаллоксан и мочевину, которое описали Хилл и Мебери, можно сделать вывод, что метильная группа содержится в аллоксановом ядре. Доказательством того, что метильная группа находится в положении 3, может служить описанное Ф. Ахом и мной [141] ее превращение 3-метилмочевой кислоты в метилхлорксантин и хлортеобромин. Как было установлено позже, в теобромине метильные группы занимают положение 3,7.

9-Метилмочевая кислота [142],



была получена мной сначала из 9-метилтрихлорпурина, а затем из 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурина путем нагревания с концентрированной соляной кислотой. Кроме того, она образуется непосредственно при метилировании мочевой кислоты как сухим путем, с помощью солей свинца, так и влажным, с использованием мочекислых щелочей. Это соединение отличается от 3-метилмочевой кислоты значительно меньшей растворимостью в горячей воде и большей устойчивостью по отношению к солям аммония. Расщепление этого соединения на аллоксан и монометилмочевину свидетельствует о том, что метил находится в имидазольном кольце. Поскольку при дальнейшем нагревании с соляной кислотой образуются угольная кислота, аммиак, метиламин и гликоколл, то нет сомнения в том, что это и есть 9-метилпроизводное. Под действием пятихлористого фосфора и хлорокиси фосфора это соединение превращается при 130° в 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурин.

7-Метилмочевая кислота

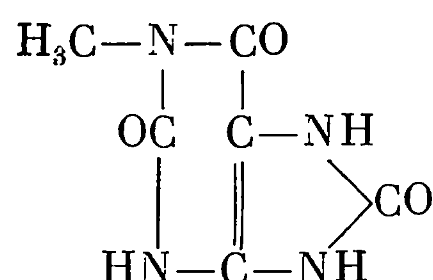


Эта кислота получена мной сначала из 7-метилтрихлорпурина [143], который образуется из теобромина путем нагревания с соляной кислотой. Кроме того, ее можно синтезировать из 7-метилпсевдомочевой кислоты [144]. Из всех

[139] Chem. Z. bl., 1897, **11**, 157; 456.
[140] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1984.
[141] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1981.
[142] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 332; 1777.
[143] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2492.
[144] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 563.

монометилмочевых кислот она наиболее хорошо растворима в воде. При дальнейшем метилировании с помощью соли свинца она превращается в 3,7-диметилмочевую кислоту [145]. Ее строение выводится, с одной стороны, на основании синтеза, а с другой — по расщеплению на аллоксан и метилмочевину или на угольную кислоту, аммиак и саркозин.

1-Метилмочевая кислота [146]



была получена Г. Клеммом и мной синтетическим путем из монометилаллоксана, или монометилпсевдомочевой кислоты. Характерной для этой кислоты является магниевая соль. Из синтеза следует, что метильная группа находится в аллоксановом ядре, а поскольку она резко отличается от 3-метилмочевой кислоты, особенно своим совершенно иным отношением к хлорокиси фосфора, то наиболее вероятным для метильной группы является положение 1, хотя прямых доказательств этого до сих пор не получено. Известным подтверждением предложенной формулы может служить точно установленное строение 1,7-диметилмочевой кислоты, полученной точно таким же способом.

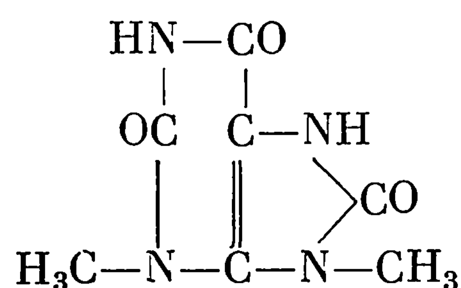
Пятым изомером является соединение, описанное Лёбеном [147] под названием δ-метилмочевая кислота, полученное им из монометилмочевины с помощью синтеза Беренда. По всей вероятности, идентичный продукт возникает при метилировании мочевой кислоты влажным способом. Судя по поведению последнего по отношению к хлорокиси фосфора (это будет позднее описано мной и Ф. Ахом более подробно), оно, по всей вероятности, содержит метильную группу в положении 3. Но так как оно отличается от описанной выше 3-метилмочевой кислоты, можно полагать, что здесь перед нами изомер, которому трудно дать структурно-химическое объяснение и дальнейшее исследование которого представляет большой интерес. Наконец, Горбачевский [148] получил метилмочевую кислоту путем сплавления саркозина с мочевиной. Однако его скудные данные не содержат никаких указаний ни относительно идентичности этого продукта упомянутым выше веществам, ни относительно его отличий от них.

Диметилмочевые кислоты

Теоретически можно предсказать существование шести структурных изомеров; все они и были получены. Из них самым первым является 3,9-диметилмочевая кислота

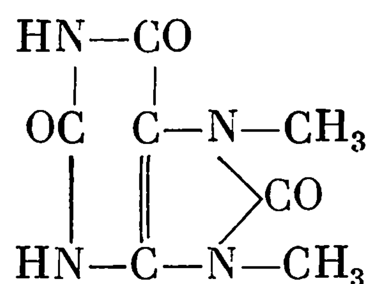
---

[145] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 564.
[146] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3089.
[147] Ann., 1897, 298, 181.
[148] Monatsh. Chem., 1885, 359.



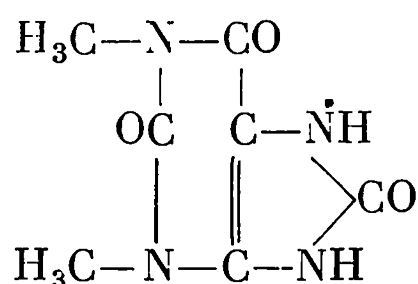
Она была вначале получена Хиллом и Мебери [149] путем нагревания нейтрального мочекислого свинца с иодистым метилом. Ее, кроме того, можно получить, по моим данным, при метилировании мочевой кислоты влажным способом, а также из 3-метилмочевой кислоты [150]. Поскольку, по данным исследователей, открывших это соединение, оно разлагается на монометилаллоксан и монометилмочевину, а, кроме того, при расщеплении соляной кислотой дает гликоколл, можно предположить, что вторая метильная группа находится в имидазольном ядре и именно в положении 9. Путем нагревания хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором до 155° это соединение, отщепляя одну метильную группу, частично превращается в 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурин [151].

7,9-Диметилмочевая кислота [152]



образуется из 7,9-диметил-8-окси-2,6-дихлорпурина при нагревании с соляной кислотой до 130°, а под действием треххлористого фосфора снова превращается в хлорид. При нагревании с соляной кислотой до 170° 7,9-диметилмочевая кислота разлагается на угольную кислоту, аммиак, метиламин и саркозин и, стало быть, содержит метильную группу в положении 7. Положение второй метильной группы вытекает из связи этого соединения с 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурином. К тому же выводу приводит характерное поведение этой кислоты по отношению к азотной кислоте или хлорной воде, при взаимодействии с которыми она превращается в так называемую окси-β-диметилмочевую кислоту, расщепление которой под действием барита свидетельствует о том, что обе метильные группы находятся вместе в остатке мочевины. При дальнейшем метилировании из нее образуется 3,7,9-триметилмочевая кислота.

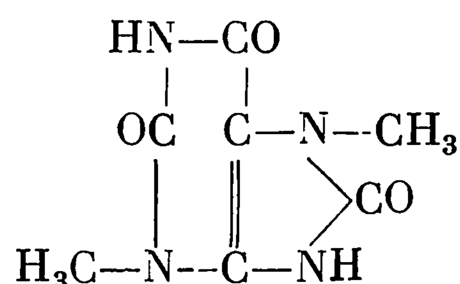
1,3-Диметилмочевая кислота



[149] Amer. Chem. J., 2, 305; см. также: Ber. chem. Ges., 1884, 17, 1777.
[150] Ber. chem. Ges., 1899, 32, 268.
[151] Ber. chem. Ges., 1899, 32, 270.
[152] Ber. chem. Ges., 1884, 17.

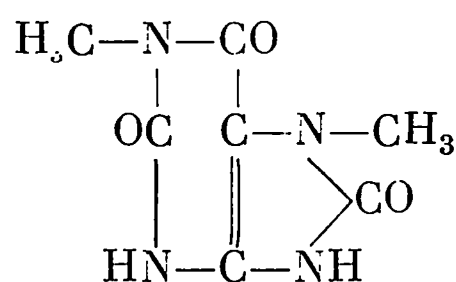
может быть получена синтетически из диметилаллоксана, или 1,3-диметилпсевдомочевой кислоты [153], на основании чего и было установлено ее строение. Она образуется, кроме того, при метилировании 1-метилмочевой кислоты влажным способом и плавится при 410° с разложением [154]. Под действием треххлористого фосфора она превращаётся в хлортеофиллин [155].

3,7-Диметилмочевая кислота



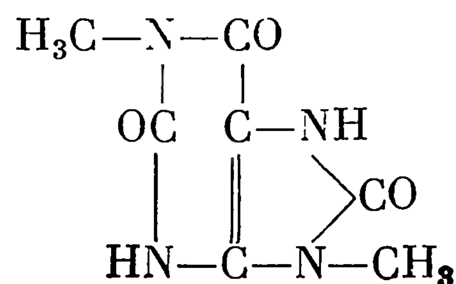
была впервые получена мной из бромтеобромина путем нагревания со щелочью; это — до сих пор самый простой способ ее получения [156]. Синтетическим путем она была сначала получена метилированием 7-метилмочевой кислоты [157]. Под действием хлорокиси фосфора она превращается в хлортеобромин [158], а под действием пятихлористого фосфора — в 3,7-диметил-2,8-диокси-6-хлорпурин [159]. Ее строение выводится из связи с теобромином.

1,7-Диметилмочевая кислота



образуется путем синтеза из 1,7-диметилпсевдомочевой кислоты [160] и под действием хлорокиси фосфора может быть превращена в хлорпараксантин [161], на основании чего и выводится ее формула.

1,9-Диметилмочевая кислота [162]



В качестве исходного продукта служил 9-метил-6,8-диокси-2-хлорпурин. Путем соединения с формальдегидом из него образуется оксиметилпроизвод-

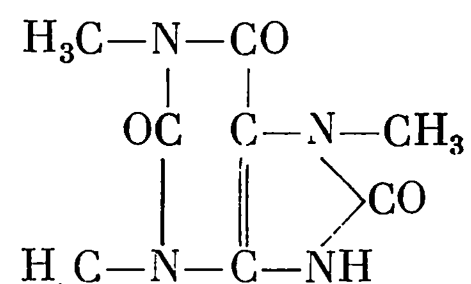
---

153 Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2475; 1897, **30**, 560.
154 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3094.
155 Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 3138.
156 Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2480.
157 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 564.
158 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1988.
159 Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2486.
160 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3095.
161 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2622.
162 *Fischer E., Ach F.*— Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 250.

ное, после обработки калиевой соли которого иодистым метилом (в водном растворе) образуется 1,9-диметил-7-оксиметил-6,8-диокси-2-хлорпурин. Путем отщепления оксиметила и хлора последний переходит в 1,9-диметилмочевую кислоту.

Триметилмочевые кислоты

В этом случае также получены все четыре теоретически возможных структурных изомера. Самым первым из них является 1,3,7-триметилмочевая кислота, или оксикофеин

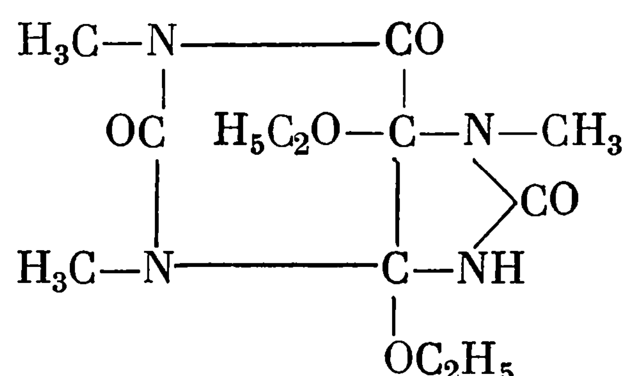


Это соединение было впервые получено мной из кофеина через бромпроизводное или хлорпроизводное. Оно образовывало действием спиртового кали этоксикофеин [163], и лишь 14 лет спустя, благодаря превращению его в тетраметилпроизводное, было установлено, что оно является производным мочевой кислоты [164]. Оно может быть получено, кроме того, из 1,3,7-триметилпсевдомочевой кислоты [165] при простом кипячении водного раствора; это превращение происходит быстрее при нагревании с разбавленными минеральными кислотами. Наконец, 1,3,7-триметилмочевую кислоту можно получить путем прямого метилирования мочевой кислоты [166] при 0°. При нагревании хлорокисью фосфора или со смесью хлорокиси фосфора и пятихлористого фосфора эта кислота легко превращается в хлоркофеин [167]. Особого упоминания заслуживает поведение этой кислоты при алкилировании. При обработке, например, серебряной соли иодистым этилом образуется этоксикофеин [167]. При воздействии иодистого метила также получается метоксикофеин, но при этом одновременно образуется тетраметилмочевая кислота. Если же водно-щелочной раствор оксикофеина подвергнуть нагреванию с иодистым метилом при встряхивании, то образуется избыточное количество тетраметилмочевой кислоты [168]. Здесь перед нами ситуация, обратная той, с которой мы сталкиваемся в случае изатина, когда, как известно, метилирование серебряной соли ведет преимущественно к образованию метилированной лактамной формы.

На примере оксикофеина впервые с точностью было установлено, что ксантиновые тела содержат двойную связь. При обработке нестойкого продукта

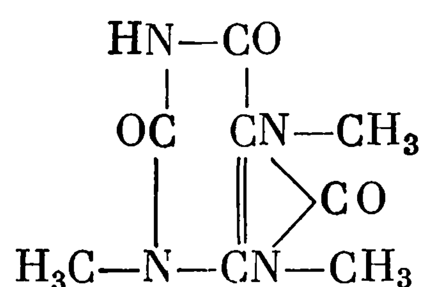
[163] Ann., 1882, 215, 268.
[164] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 569.
[165] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 567.
[166] Более подробные сообщения об этом будут опубликованы мной и Ф. Ахом позже. (Завершению этого опыта помешала преждевременная смерть Ф. Аха.— Э. Фишер, 1907).
[167] Ann., 1882, 215, 271.
[168] Ber. chem. Ges., 1897, 39, 569.

присоединения брома спиртом образуется диэтоксиоксикофеин [169], которому в настоящее время приписывают следующую структуру:



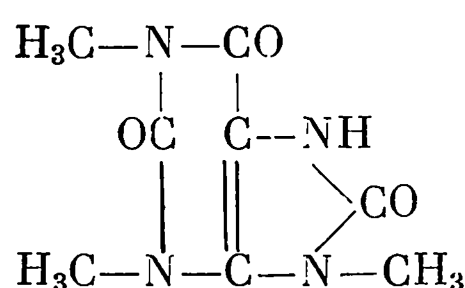
Расщепление последнего под действием соляной кислоты на апо- и гипокофеин я опишу позднее.

3,7,9-Триметилмочевая кислота



была впервые получена из 7,9-диметилсоединения путем обработки соли свинца иодистым метилом [170]. Кроме того, она образуется из 3,7-диметилмочевой кислоты [171] тем же методом, что и послужило основанием для установления ее строения. Эта кислота плавится непостоянно при температуре от 370 до 380° с образованием газа и дает стойкую серебряную соль, из которой при нагревании с иодистым метилом образуются тетраметилмочевая кислота. При нагревании с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором до 145—150° она теряет метильную группу и два кислорода, так что при этом образуется 7,9-диметил-8-окси-2,6-дихлорпурин [172].

1,3,9-Триметилмочевая кислота

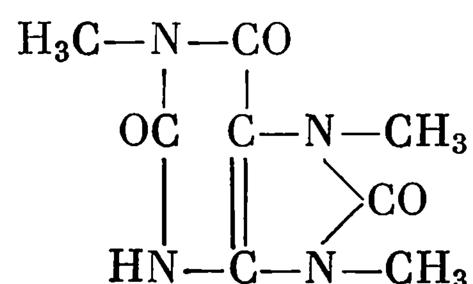


образуется из 1,3-диметилсоединения путем метилирования с помощью свинцовой соли; при нагревании с соляной кислотой до 150° она разлагается на угольную кислоту, метиламин и гликоколл [173]. Из этого следует, что третья метильная группа занимает положение 9. При кипячении кислота восстанавливает аммиачный раствор серебра, чем отличается от обоих упомянутых выше изомеров.

---

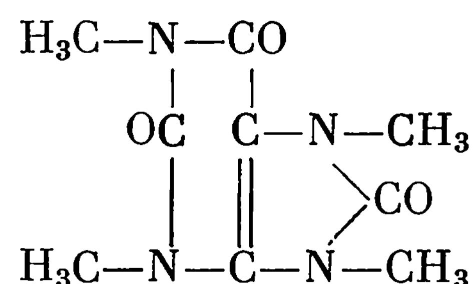
[169] Ann., 1882, **215**, 273.
[170] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 1782.
[171] Ber. chem. Ges., 1885, **28**, 2484.
[172] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2494.
[173] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2478.

1,7,9-Триметилмочевая кислота [174]



Подобно 1,9-диметилмочевой кислоте, эта кислота получается из 9-метил-6,8-диокси-2-хлорпурина путем метилирования и последующего отщепления галогена под действием горячей крепкой соляной кислоты. Поскольку образующийся в качестве промежуточного продукта триметилдиоксихлорпурин может быть получен путем восстановления 1,7,9-триметил-6,8-диоксипурина, строение которого установлено, можно считать, что в этой мочевой кислоте метильная группа занимает то же положение 3.

Тетраметилмочевая кислота



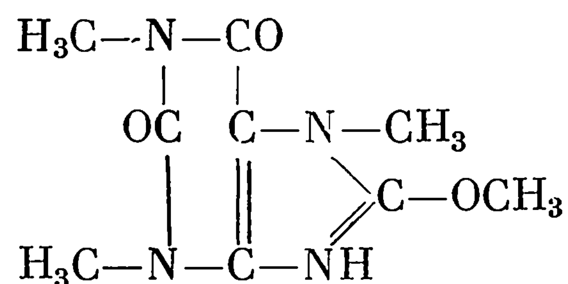
была впервые получена мною из серебряной соли 3,7,9-триметилсоединения[175], затем путем метилирования в водно-щелочном растворе из мочевой кислоты[176], 3-монометил-1,3,9-триметил[177]- и 1,3,7-триметилмочевой кислоты [178] и может быть получена из всех остальных метилмочевых кислот путем полного метилирования иодистым метилом в щелочном растворе. От изомерного метоксикофеина она отличается стойкостью по отношению к кипящей соляной кислоте. Однако под действием крепкой соляной кислоты при 170° она полностью разлагается, не образуя при этом аммиака. Это послужило первым свидетельством того, что в мочевой кислоте четыре атома водорода могут быть замещены алкилом так, что все алкилы присоединяются к азоту [179].

Эта кислота представляет собой нейтральное соединение и соответственно отличается сильной чувствительностью к щелочам; при этом она, подобно кофеину, быстро расщепляется, превращаясь частично в тетраметилуреидин [180]. Скопление метильных групп обусловливает также хорошую растворимость в воде, чем это соединение отличается от всех описанных выше. Своеобразным является также ее поведение по отношению к хлору в водном растворе, при взаимодействии с которым образуется аллокофеин [180]. При обработке ее раствора в хлороформе газообразным хлором она дает другой продукт окисления [180] — окситетраметилмочевую кислоту. При нагревании с хлор-

[174] *Fischer E.*, *Ach F.*— Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 250.
[175] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 1784.
[176] Chem. Zbl., 1897, **11**, 157.
[177] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2479.
[178] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 569.
[179] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 1784.
[180] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3009.

окисью фосфора до 160° тетраметилмочевая кислота путем частичного отщепления метильных групп превращается в хлоркофеин. С помощью этой реакции было осуществлено первое превращение мочевой кислоты в кофеин [181].

К производным триоксипуринов относится также изомерный тетраметилмочевой кислоте метоксикофеин, или 1,3,7-триметил-2,6-диокси-8-метоксипурин



Это соединение образуется из бром- или хлоркофеина путем нагревания с метилспиртовым раствором NaOH [182], а также из оксикофеина путем метилирования [183], наряду с изомерной тетраметилмочевой кислотой. При нагревании с водным раствором соляной кислоты метоксикофеин легко превращается в оксикофеин. Точно так же обстоит дело с этоксикофеином [184].

Диоксипурины

Первым соединением, относящимся к этой группе, является 2,6-диоксипурин, или ксантин. Его историю я достаточно полно осветил ранее и потому ограничусь здесь лишь обзором моих собственных наблюдений.

Под воздействием хлора в солянокислом растворе ксантин, подобно мочевой кислоте, расщепляется на аллоксан и мочевину [185]. При нагревании его свинцовой соли с иодметилом образуется теобромин [186]; путем метилирования в водно-щелочном растворе он может непосредственно превращаться в кофеин [187]. Синтетически я получал его из трихлорпурина двумя путями: либо путем превращения трихлорида под действием этилата натрия в 2,6-диэтокси-8-хлорпурин, который затем с помощью иодистого водорода переводили в ксантин [188], либо переводом трихлорида в дииодпурин с помощью иодистого водорода при 0° с последующим превращением этого дииодпроизводного в ксантин путем нагревания с соляной кислотой [189].

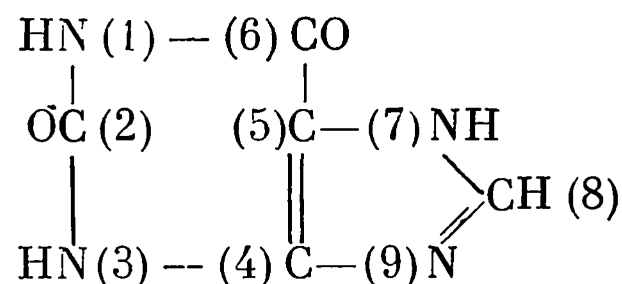
Для выявления ксантина и, особенно, чтобы отличить его от других диоксипуринов, на мой взгляд, больше всего подходит реакция его превращения в производное кофеина, и потому я рекомендую в качестве аналитической пробы превращение в бромксантин, бромкофеин, этокси- и оксикофеин[190].

---

181 Ber. chem. Ges., **1897**, **30**, 3010.
182 Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 1785.
183 Ber. chem. Ges., **1897**, **30**, 569.
184 Ann., 1882, **215**, 266.
185 Ann., 1882, **215**, 310.
186 Ann., 1882, **215**, 311.
187 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2563.
188 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2232.
189 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2562.
190 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2563.

Для практических целей лучшим методом получения ксантина все еще остается его получение из гуанина по Штрекеру. Если при этом вместо азотной кислоты использовать по моей рекомендации серную кислоту, то можно добиться хорошего выхода почти чистого продукта [191].

Из структурной формулы ксантина



можно вывести три монометил-, три диметил- и одно триметилсоединения. Эта формула всеми признана, так как 1-метилксантин действительно обладает тем строением, которое предположили открывшие его исследователи.

Монометилксантины

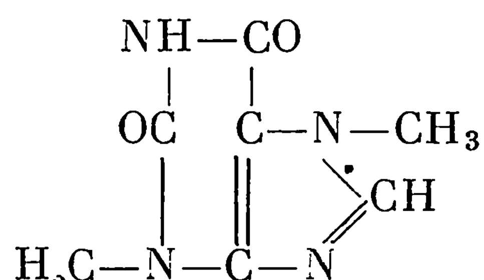
Наиболее давно известен гетероксантин, или 7-метилксантин, который был обнаружен в человеческой моче Саломоном. Выяснением его структуры мы обязаны Крюгеру и Саломону, которым удалось перевести его путем метилирования в кофеин и показать, что при дальнейшем расщеплении соляной кислоты образуется саркозин. Синтетическим путем я получил его из теобромина [192]. Последний при нагревании с хлорокисью фосфора до 140° превращается в 7-метил-2,6-дихлорпурин, который при нагревании с соляной кислотой при 120° переходит в гетероксантин.

3-Метилксантин [193] был получен синтетическим путем мной и Ф. Ахом из 3-метилмочевой кислоты. Последнюю переводят путем нагревания хлорокисью фосфора до 130—140° в 3-метилхлорксантин, который поддается восстановлению иодистым водородом. Его структура вытекает из его связи с 3-метилмочевой кислотой, с одной стороны, и их превращения в теобромин при метилировании в щелочном растворе, с другой.

1-Метилксантин [194] был обнаружен в моче Крюгером и Саломоном. Его строение было установлено на основании отличия от обоих других монометилксантинов. Прямым указанием, однако, и здесь послужил синтез.

Диметилксантины

Из диметилксантинов самым старым и одновременно самым важным является теобромин, или 3,7-диметилксантин



[191] Ann., 1882, **215**, 309.
[192] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2400.
[193] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1980.
[194] Z. physiol. Chem., 1898, **24**, 384.

Его история описана мной ранее. Решающим для определения его строения оказался синтез из 3,7-диметилмочевой кислоты [195]. Последняя при нагревании с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором теряет атом кислорода в положении 6, образующийся при этом хлорид превращается под действием аммиака в соответствующее аминосоединение — 3,7-диметил-6-амино-2,8-диоксипурин. Его строение может быть уточнено реакцией расщепления под действием хлора, при котором не образуется гуанидина. При дальнейшей обработке хлорокисью фосфора атом кислорода, занимающий в этом соединении положение 8, замещается хлором, и при восстановлении образовавшегося таким образом хлорида возникает 3,7-диметил-6-амино-2-оксипурин, который под действием азотной кислоты, наконец, превращается в теобромин. Я привел здесь это объяснение еще раз из-за его чрезвычайной важности, так как на основании строения теобромина прослеживается строение 3,7-диметилмочевой кислоты и 3-монометилмочевой кислоты.

Позже Ф. Ах и я описали два других более простых синтеза теобромина [196]. Один из них базируется на превращении 3,7-диметилмочевой кислоты в хлортеобромин под действием кипячения с хлорокисью фосфора, при втором — исходным продуктом служит триметилмочевая кислота. Последняя переводится сначала в 3-метилхлорксантин, который путем метилирования превращается в хлортеобромин. Так как триметилмочевая кислота образуется в результате прямого метилирования мочевой кислоты, то теперь имеется возможность получать теобромин простым способом из мочевой кислоты.

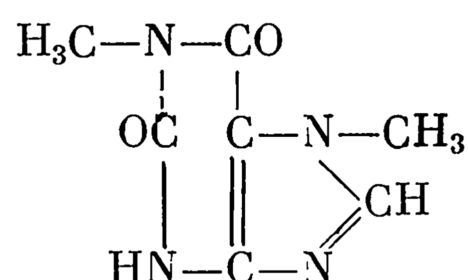
В процессе изучения группы пурина теобромин неоднократно использовался в качестве исходного материала. Его бромистое соединение, которое я открыл много лет назад [197], дает при разложении под действием щелочи 3,7-диметилмочевую кислоту [198]. Особенно успешным оказался метод его обработки треххлористым фосфором. При нагревании с хлорокисью фосфора до 140° теобромин теряет оба атома кислорода и одну метильную группу, превращаясь в 7-метил-2,6-дихлорпурин, с помощью которого оказался возможным синтез гетероксантина и параксантина, а также получение других многочисленных производных пурина [199]. При нагревании с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором до 160° теобромин превращается в 7-метилтрихлорпурин [200], который и был открыт таким способом и превращение которого дает прежде всего, 7-метилмочевую кислоту, а также другие многочисленные производные. Наконец, любопытный результат был получен при обработке теобромина в растворе хлороформа сухим хлором. Он не превращается при этом, в отличие от гомологичного ему кофеина, в хлорпроизводное, а подвергается сложному разложению, которое привело к новому представлению о теобромине [201].

---

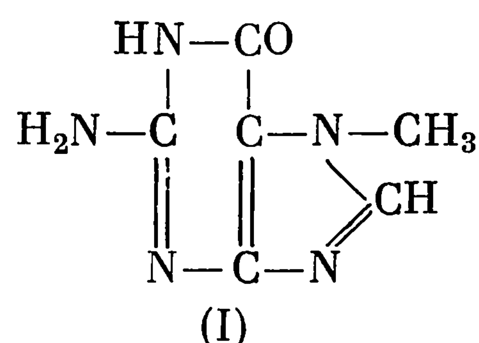
[195] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1839.
[196] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1980.
[197] Ann., 1882, **215**, 305.
[198] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2480.
[199] Ber. chem. Ges., 1895, 30, 2400.
[200] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2489.
[201] *Fischer E., Frank F.*— Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2604.

1,3-диметилксантин, или теофиллин является первым производным ксантина, которое Л. Ах и я получили синтетически, а именно из 1,3-диметилмочевой кислоты [202]. Последняя путем обработки хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором превращалась в хлортеофиллин, который затем подвергался восстановлению.

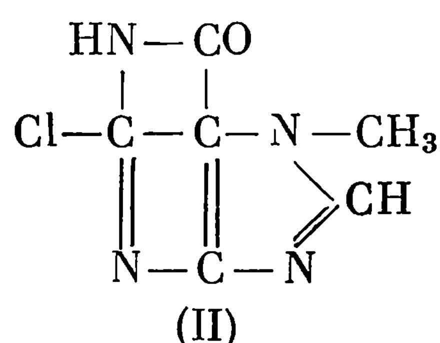
1,7-Диметилксантин, или параксантин



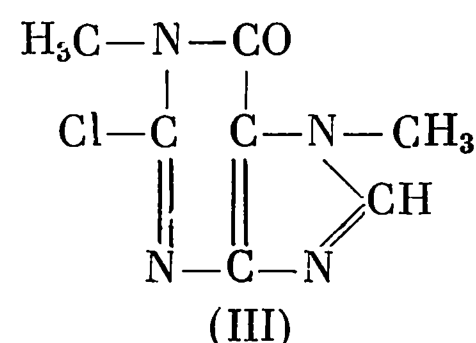
путем метилирования превращается в кофеин [203]. Положение обеих метильных групп вытекает из первого синтеза, который я провел с помощью 7-метил-2,6-дихлорпурина, образующегося из теобромина [204]. Последний при обработке щелочью сначала теряет хлор, а образующийся при этом 7-метилоксихлорпурин дает с аммиаком 7-метиламинооксипурин, который при окислении хлором образует большое количество гуанидина и, следовательно, имеет структуру (I). Из этого следует, что упомянутый 7-метилоксихлорпурин имеет структуру (II). При метилировании последнего образуется диметилсоединение, которое может иметь только структуру (III):



(I)



(II)



(III)

а так как из него при нагревании с соляной кислотой получается параксантин, то и в последнем метильные группы должны занимать положение 1 и 7. Ход доказательства такой же, как для теобромина, и, как мы видим, те и другие результаты хорошо согласуются.

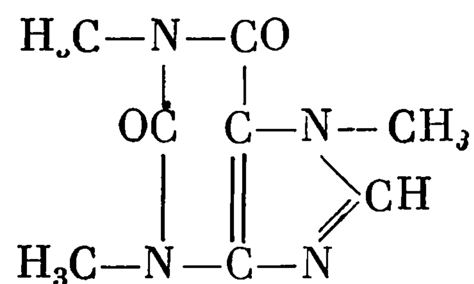
Второй синтез параксантина я описал вместе с Г. Клеммом [205]. 1,7-Диметилмочевая кислота, которая сама может быть образована из монометилаллоксана, переводится путем нагревания с хлорокисью фосфора при 135—140° в хлорпараксантин, а последний легко восстанавливается до параксантина. Из этой реакции можно вывести строение 1,7-диметилмочевой кислоты.

---

[202] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 3135.
[203] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2409.
[204] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2403.
[205] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2622.

Триметилксантины

1,3,7-Триметилксантин, или кофеин



Так как история, строение и расщепление этого основания рассмотрены в другом месте данного труда, я ограничусь здесь обзором, касающимся синтеза. Первый синтез [206], проведенный Л. Ахом и мной, был основан на превращении 1,3-диметилмочевой кислоты в хлортеофиллин, при метилировании которого образуется хлоркофеин; восстановление последнего до кофеина было проведено мной ранее [207]. Поскольку сама 1,3-диметилмочевая кислота может быть получена из диметилаллоксана или диметилмалонилмочевины, то синтез кофеина таким образом полностью завершался.

Второй синтез, благодаря которому было осуществлено первое получение основания из мочевой кислоты, был проведен мною путем превращения тетраметилмочевой кислоты в хлоркофеин [208].

Третий полный синтез проходит через оксикофеин, который был получен из диметилаллоксана через 1,3,7-триметилпсевдомочевую кислоту [209].

Еще два синтеза, которые опять-таки связывают кофеин с мочевой кислотой, были обнаружены позже Ф. Ахом и мной. Один из них осуществляется через 3-метилмочевую кислоту и 3-метилхлорксантин к хлоркофеину [210], а другой основан на превращении мочевой кислоты в оксикофеин при прямом метилировании в водно-щелочном растворе при низкой температуре. К этому, наконец, следует добавить образование кофеина путем метилирования ксантина и его монометил- и диметилпроизводного, которые могут быть получены синтетическим путем.

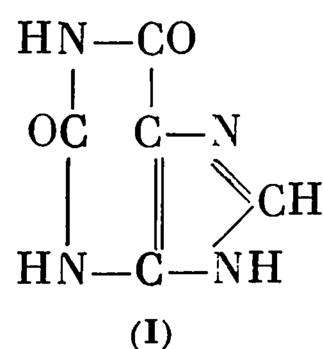
После сказанного о мочевой кислоте нет необходимости объяснять, что ксантину кроме применявшейся до сих пор лактамной формулы можно приписать и лактимную. Исходя из последней выводятся алкилоксипроизводные ксантина, к которым следует причислить многие из полученных мной хлорсодержащих продуктов. Я упомяну здесь из них лишь 2,6-диэтокси-8-хлорпурин [211], использованный при первом синтезе ксантина.

Наконец, следует ожидать, что в имидазольном ядре ксантина имеет место та же таутомерия, которую я обнаружил у пурина, гипоксантина и аденина. Иными словами, можно предположить существование метилпроизводных

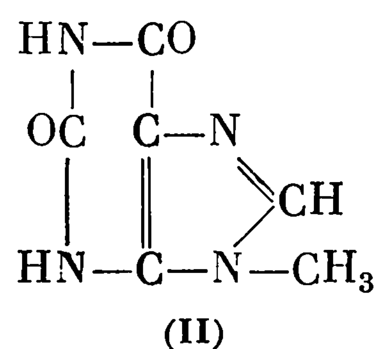
---

[206] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 3135.
[207] Ann., 1882, **215**, 263.
[208] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3010.
[209] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 564.
[210] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1980.
[211] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2234.

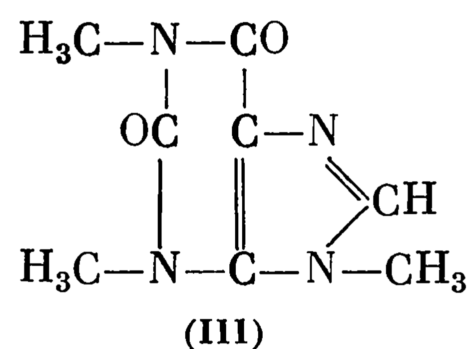
ксантина, выводимых из таутомерной формы (I), например четвертый монометилксантин(II) и второй триметилксантин(III).



(I)



(II)

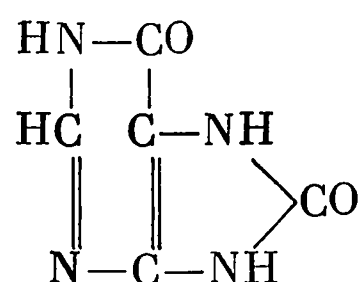


(III)

Ни один из этих продуктов пока не известен, но я абсолютно не сомневаюсь в том, что их удастся получить.

Другие диоксипурины

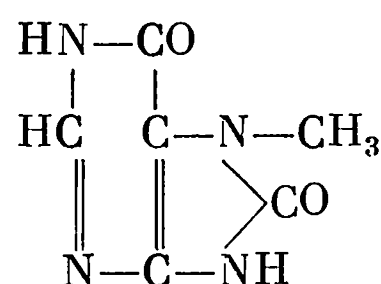
6,8-Диоксипурин [212]



образуется под действием азотной кислоты из 6-амино-8-оксипурина, который был получен действием аммиака на 8-окси-2,6-дихлорпурин и последующим восстановлением образовавшегося при этом аминооксихлорсоединения. Его строение выводится из связи с 6-амино-8-оксипурином, который в свою очередь связан с аденином. Он легко отличим от изомерного ему ксантина, благодаря хорошей растворимости в горячей воде, более выраженной способности к кристаллизации, нестойкости по отношению к теплой азотной кислоте и, наконец, по отсутствию мурексидной реакции после разложения под действием хлора в солянокислом растворе.

Получено пять его метильных производных.

7-Метил-6,8-диоксипурин [213]

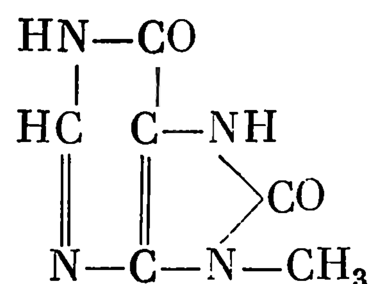


образуется из 7-метилтрихлорпурина, если при слабом нагревании и при добавлении спиртового раствора KOH перевести последний сначала в 7-метил-6,8-диэтокси-2-хлорпурин, а затем воздействовать иодистым водородом. Его строение можно вывести исходя из обсуждавшегося выше 1,7,9-триметил-6,8-диоксипурина.

---

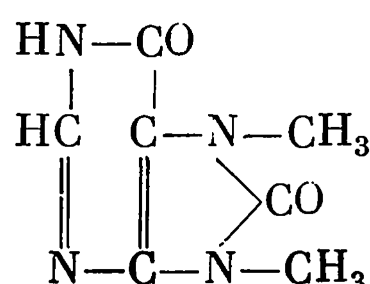
[212] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2218.
[213] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1850.

9-Метил-6,8-диоксипурин [214]



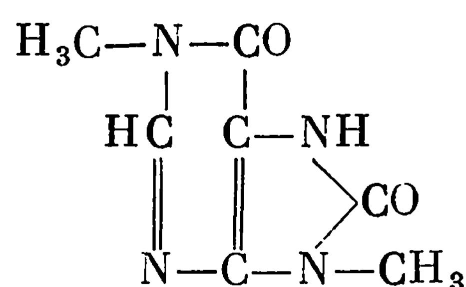
9-Метил-8-окси-2,6-дихлорпурин дает с аммиаком 9-метил-8-окси-6-амино-2-хлорпурин. Из последнего под действием азотной кислоты образуется 9-метил-6,8-диокси-2-хлорпурин, который путем восстановления иодистым водородом превращается в 9-метил-6,8-диоксипурин.

7,9-Диметил-6,8-диоксипурин



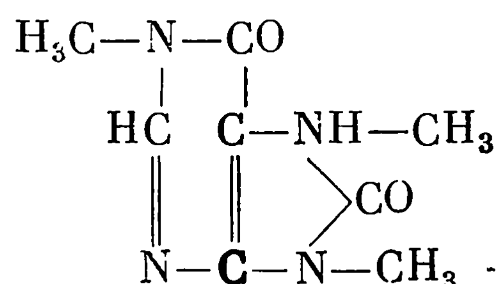
образуется из 7,9-диметил-8-окси-2,6-дихлорпурина путем включения одной этоксигруппы и последующего восстановления иодистым водородом [215]. Его строение также было установлено переводом в 1,7,9-триметил-6,8-диоксипурин [216].

1,9-Диметил-6,8-диоксипурин [217]



Это соединение, подобно упомянутому выше 9-метил-6,8-диокси-2-хлорпурину, соединяется с формальдегидом, метилируется, подвергается кипячению с водой, при котором формальдегид снова отщепляется и образовавшийся 1,9-диметил-6,8-диокси-2-хлорпурин восстанавливается.

1,7,9-Триметил-6,8-диоксипурин



образуется в результате полного метилирования как из 7-метил-, так и из

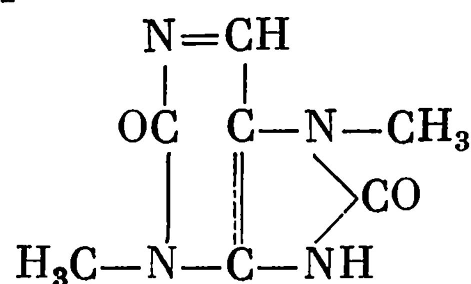
---

[214] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 253.
[215] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 335.
[216] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1852.
[217] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 258.

7,9-диметил-6,8-диоксипурина [218], а также из самого 6,8-диоксипурина [219] и, кроме того, путем восстановления 1,7,9-триметил-6,8-диокси-2-хлорпурина [220].

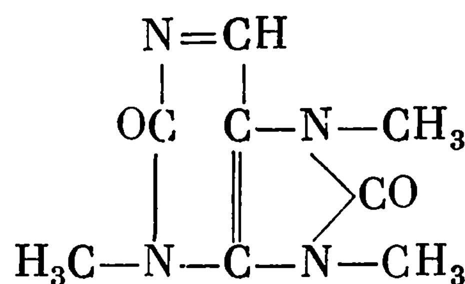
От еще неизвестного 2,8-диоксипурина прослеживается ряд метилпроизводных.

3,7-Диметил-2,8-диоксипурин



(прежде именовался β-диоксидиметилпурином) образуется из 3,7-диметилмочевой кислоты, в которой путем обработки хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором сначала на место кислорода в положении 6 вводится хлор, а затем производится восстановление иодистым водородом [221]. Его структура становится ясной из способа образования.

3,7,9-Триметил-2,8-диоксипурин

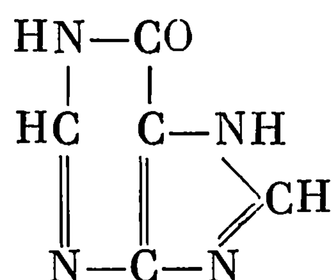


образуется из предыдущего соединения путем метилирования [222].

Оба эти вещества отличаются от ксантинов отсутствием мурексидной реакции после расщепления под действием хлора в солянокислом растворе.

Монооксипурины

Из природных продуктов до сих пор обнаружен лишь гипоксантин, или 6-оксипурин



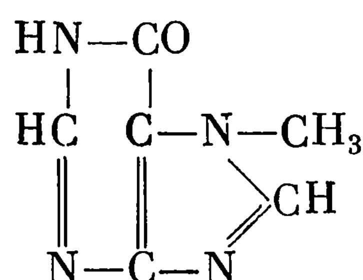
Синтетическим путем я получил его из трихлорпурина. При обработке водной или спиртовой щелочью последний теряет сначала галоген, находящийся в положении 6, образуя 6-окси-2,8-дихлорпурин или соответственно 6-этокси-

[218] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1852.
[219] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 2219.
[220] Ber. chem. Ges., 1899, 32, 255.
[221] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2487.
[222] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1853.

2,8-дихлорпурин; оба эти соединения при обработке иодистым водородом переходят в гипоксантин [223]. Другой путь к гипоксантину от трихлорпурина идет через аденин. Строение этого соединения вытекает из его связи с аденином, из которого, как известно, оно образуется в результате обработки азотной кислотой. Для его идентификации, как мне кажется, лучше всего использовать превращение впервые полученного Крюгером диметилпроизводного, которое имеет определенную точку плавления и образует характерное соединение с иодистым натрием. Наряду с другими пробами я использовал эту пробу для доказательства идентичности полученного синтетическим путем продукта с компонентом мясного экстракта [224]. Этот синтез я считаю самым лучшим методом получения чистого гипоксантина.

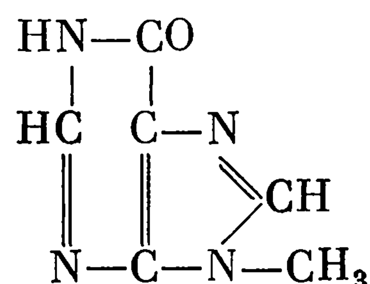
Монометилпроизводное гипоксантина, в котором алкил связан с азотом, теоретически может имѐть три формы, из которых две уже известны.

7-Метил-6-оксипурин, или 7-метилгипоксантин



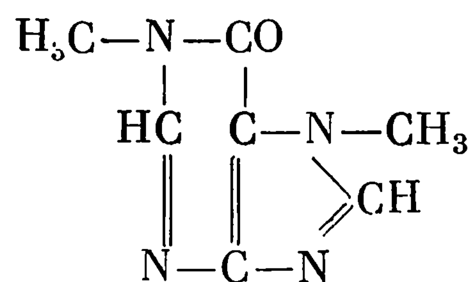
был сначала получен из 7-метил-2,6-дихлорпурина путем обработки щелочью и последующего восстановления образовавшегося 7-метил-6-окси-2-хлорпурина [225]. Он может быть получен также из 7-метиладенина действием азотной кислоты [226]. Будучи производным гипоксантина, это соединение характеризуется тем, что его можно перевести в диметилпроизводное.

9-Метил-6-оксипурин, или 9-метилгипоксантин



образуется из 9-метиладенина.

Из двух теоретически возможных диметил-6-оксипуринов до сих пор подробно изучен лишь 1,7-диметил-6-оксипурин



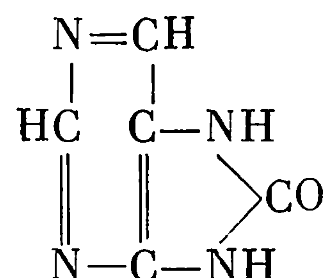
---

[223] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2226.
[224] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2232.
[225] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2409.
[226] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 113.

Он был впервые получен Крюгером из гипоксантина [227], позже мной из 7-метилгипоксантина [228], а затем еще и из дихлоргипоксантина путем метилирования с последующим восстановлением [229]. Крюгер [230] установил, что при расщеплении соляной кислотой из этого соединения образуется саркозин.

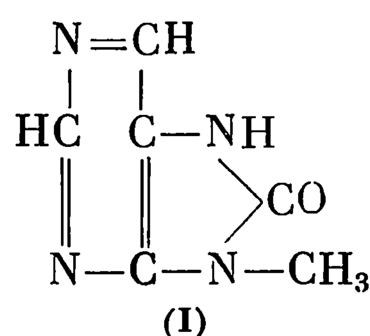
Изомерное 1,9-диметилпроизводное получается, по всей вероятности, путем метилирования 9-метилгипоксантина [231].

8-Оксипурин

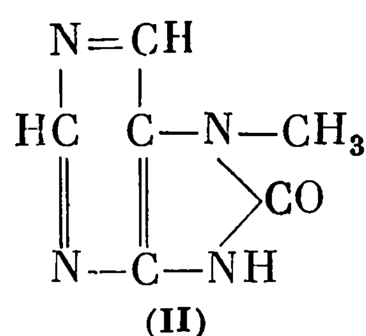


был получен мной и Л. Ахом путем восстановления 8-окси-2-6-дихлорпурина, который образуется из мочекислого калия под действием хлорокиси фосфора [232]. Это соединение отличается от гипоксантина наличием определенной точки плавления (около 317°) и хорошей растворимостью в воде (при 100° около 12 частей).

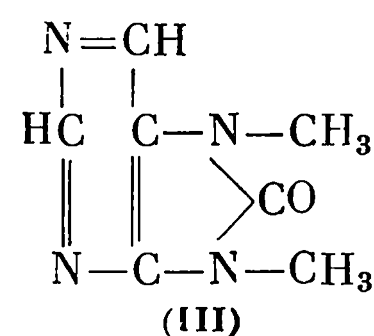
Все метилпроизводные этого соединения, которые могут быть теоретически предсказаны, уже известны. Раньше всех из них был открыт 9-метил-8-оксипурин [(см. формулу (I)], который был получен мной путем восстановления дихлорсоединения [233], температура плавления 233°. Точно так же образуется 7-метил-8-оксипурин (II) (в прошлом β-оксиметилпурин) [234]; температура плавления 266—267°, растворим в 5—6 частях кипящей воды. 7,9-Диметил-8-оксипурин (III) образуется также путем восстановления дихлорсоединения [235]. Последнее может быть получено из дихлорпроизводных трех упомянутых выше соединений путем полного метилирования [236].



(I)



(II)



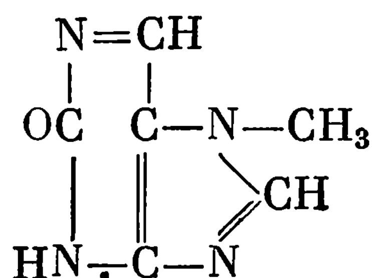
(III)

Из метилпроизводных еще неизвестного 2-оксипурина до сих пор получено

---

227 Z. physiol. Chem., 1894, **18**, 436.
228 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2411.
229 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2230.
230 Z. physiol. Chem., 1894, **18**, 456.
231 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 115.
232 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2213.
233 Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 332.
234 Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2491.
235 Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 335.
236 Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 333; 1895, **28**, 2490; 1897, **30**, 2211.

только одно:

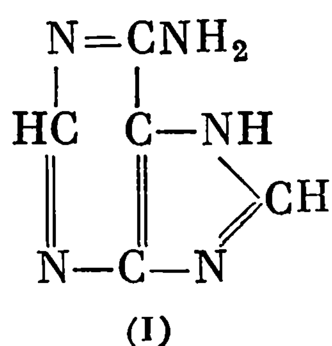


7-метил-2-оксипурин

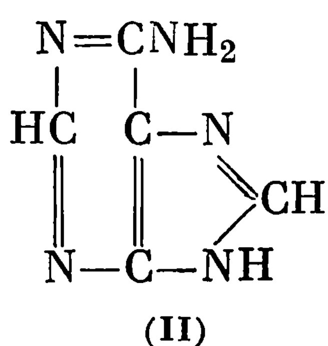
Оно образуется из соответствующего хлор- или иодсоединения под действием щелочей [237].

Моноаминопурины

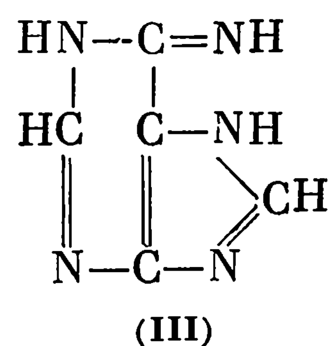
Что касается строения этих соединений, то здесь уместны все те же соображения, которые были высказаны в отношении моноксипуринов. На примере 6-аминопурина (аденина) я покажу, что здесь так же имеют место таутомерные формы. Для этого соединения возможны следующие четыре формулы:



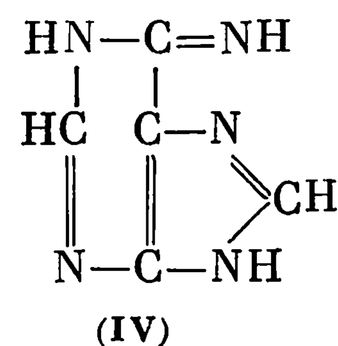
(I)



(II)



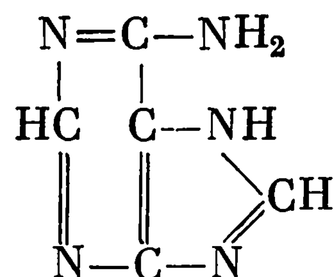
(III)



(IV)

Пока известны лишь два метилпроизводных аденина, в которых алкил находится в положении 9 или 7; 9-соединение лучше всего образуется путем непосредственного метилирования основания. Учитывая индифферентность обоих метилсоединений в отношении щелочей, я могу предположить с определенной долей вероятности, что формулы (III) и (IV) не столь очевидны, как первые две, поскольку присутствие имидных групп определяет растворимость в щелочах. Серьезным аргументом в пользу такого вывода явилось свойство диметилгуанина, который мы рассмотрим позднее; в этом соединении, благодаря содержанию кислорода, электроотрицательный характер системы усилен и, несмотря на это, сохраняется та же индифферентность к щелочам. На этом основании для аденина, гуанина и сходных продуктов можно считать более подходящими формулы с амидогруппой. Приведенные формулы (I) и (II) пригодны в равной мере, и я пользуюсь первой лишь из удобства.

6-Аминопурин (аденин)



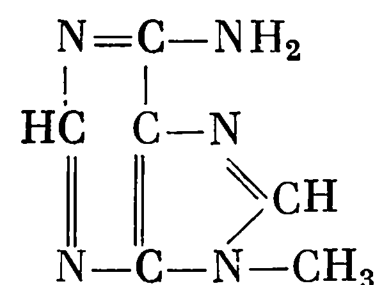
Для его синтеза из мочевой кислоты я нашел два пути. Один ведет через трихлорпурин к 6-амино-2,8-дихлорпурину и путем восстановления послед-

[237] Ber. chem. Ges., 1898, 31, 2554.

него — к аденину [238]. Реакция протекает почти количественно и осуществляется настолько легко, что ее можно использовать для получения этого основания. При другом способе [239] образующийся из мочевой кислоты 8-окси-2,6-дихлорпурин сначала под действием аммиака переводится в 6-амино-8-окси-2-хлорпурин, а из последнего под действием треххлористого фосфора удаляется атом кислорода. При этом возникает, по-видимому, 6-амино-2,8-дихлорпурин, который, однако, смешивается с продуктами разложения, так что его выделение до сих пор не удавалось. При восстановлении неочищенного продукта иодистым водородом образуется аденин. Этот способ не пригоден для получения основания, но дает хорошие результаты при получении следующих метилпроизводных.

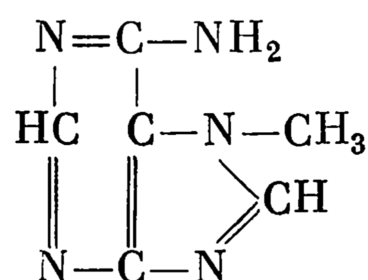
До сих пор получены два метиладенина.

9-Метил-6-аминопурин (9-метиладенин)



был впервые получен Крюгером путем метилирования аденина и аналогичным способом мной путем метилирования дихлораденина и последующего восстановления [240]. Его можно синтезировать также из 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурина, получив сначала под действием аммиака 9-метил-6-амино-8-окси-2-хлорпурин, затем под действием треххлористого фосфора — 9-метил-6-амино-2,8-дихлорпурин, который, восстанавливаясь, превращается в 9-метиладенин [241]. Этот синтез дает столь хорошие результаты, что его можно использовать для получения аденина. Третий способ синтеза этого соединения я нашел в реакции обмена между 9-метилтрихлорпурином и аммиаком, при которой образуется смесь аминосоединений, где преобладает 9-метил-6-амино-2,8-дихлорпурин [242]. 9-Метиладенин плавится при 308—310°. Под действием азотной кислоты он превращается в гипоксантин [243], который благодаря этому и был обнаружен; при нагревании с сильными минеральными кислотами до 180° он полностью расщепляется с образованием метиламина (Крюгер) [243] и гликоколла (Э. Фишер) [240].

Изомерный 7-метил-6-аминопурин (7-метиладенин)



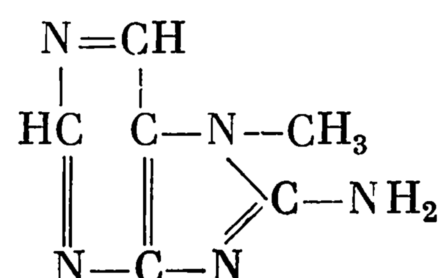
[238] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2238.
[239] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 104.
[240] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2250.
[241] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 104.
[242] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 267.
[243] Z. physiol. Chem., 1894, **18**, 453.

образуется в результате такого же синтеза из 7-метил-8-окси-2,6-дихлорпурина [241]. Легче его получить из 7-метил-2,6-дихлорпурина, воздействуя аммиаком с последующим восстановлением образующегося при этом 7-метиламинохлорпурина [244]. Под действием азотной кислоты он превращается в 7-метилгипоксантин (температура плавления 351°).

Оба метиладенина индифферентны в отношении щелочей и даже осаждаются последними из водных растворов. Третий изомерный метиладенин, содержащий алкил в аминогруппе, несомненно, можно получить из трихлорпурина и метиламина. Я не проводил такого опыта, поскольку он в настоящее время не представляет для меня принципиального интереса.

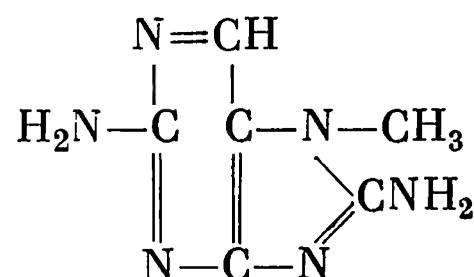
Из двух еще неизвестных изомеров аденина, 8- и 2-аминопурина, пока получено всего одно метилпроизводное.

7-Метил-8-аминопурин



был получен из 7-метилтрихлорпурина [245]. Он также не растворяется в щелочах и отличается от изомеров слабой растворимостью в воде и отсутствием определенной точки плавления.

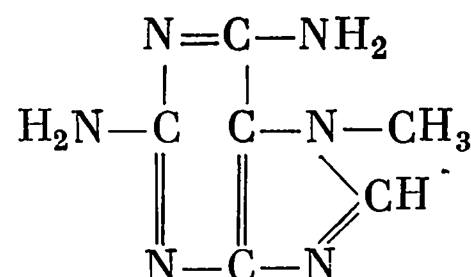
7-Метил-2-аминопурин



образуется из 7-метил-2-иод- (или -хлор-) пурина под действием аммиака [246] и из всех изомеров имеет самую низкую точку плавления (—283°) и наибольшую растворимость в воде.

Диаминопурины

Диаминопурины также представлены только одним производным — 7-метил-2,6-диаминопурином,



полученным из 7-метил-2,6-дихлорпурина путем нагревания с водным аммиа-

[244] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 117.
[245] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1857.
[246] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2555.

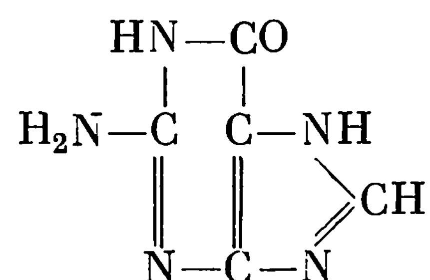
ком до 160° и являющимся одноатомным основанием, которое никакими интересными свойствами не обладает [247].

Те же методы, которые были использованы для создания аминопуринов и оксипуринов, могут быть применены для получения смешанных форм.

Аминомонооксипурины

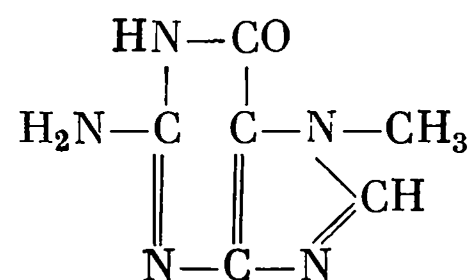
Аминомонооксипурины могут быть представлены теоретически шестью структурными изомерами, из которых половина известна.

2-Амино-6-оксипурин



представляет собой гуанин. Его история рассмотрена ранее; из собственных наблюдений я могу здесь лишь добавить усовершенствованный метод превращения в ксантин [248] и синтез [249], для которого был использован дихлоргипоксантин. Его получают путем обработки аммиаком аминооксихлорпурина, очистка которого, однако, не удалась, но из которого путем восстановления иодистым водородом образуется гуанин. Строение последнего вытекает, с одной стороны, из его связи с ксантином, а с другой — из образования гуанидина при расщеплении хлором в солянокислом растворе.

Метилирование основания щелочью и иодистым метилом дает различные легкорастворимые кристаллизующиеся продукты; однако этот процесс еще недостаточно хорошо разработан. Вследствие этого пока известны только два метилпроизводных, полученных другим путем. Это 7-метилгуанин



который был сначала получен из 7-метил-6-окси-2-хлорпурина действием аммиака [250]. Удивительным образом он может возникать также из 7-метил-6-амино-2-хлорпурина под действием щелочи. Эту реакцию, которая вначале представлялась как внутримолекулярная перестройка, я могу объяснить более простым способом, допустив, что при растворении происходит разрыв пуринового ядра между первым и шестым его членами, замыкающегося снова в результате включения аминогруппы, функционировавшей до этих пор в

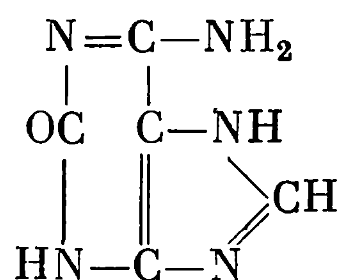
[247] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 118.
[248] Ann., 1882, **215**, 309.
[249] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2251.
[250] Ber. chem. Ges., 1897. **30**, 2411.

качестве бокового члена [251]. При расщеплении под действием хлора в солянокислом растворе 7-метилгуанин также дает гуанидин.

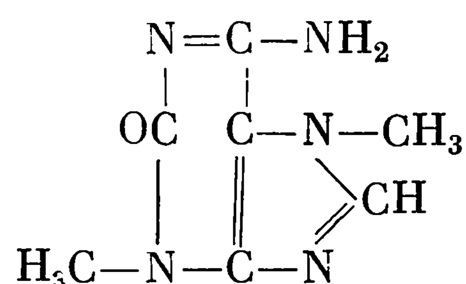
Присутствие этого основания в моче было установлено Крюгером и Саломоном [252].

Точно так же происходит образование 1,7-диметилгуанина [253] и то же можно сказать о его расщеплении под действием хлора с образованием метилгуанидина. Диметилгуанин является в настоящее время единственным известным аминооксипурином, имеющим точку плавления (343—345°). От родственных ему соединений он отличается хорошей растворимостью в горячей воде. Заслуживает упоминания, кроме того, его нерастворимость в щелочах, на основании чего я в свое время сделал вывод об отсутствии в его молекуле имидной группы. При нагревании с разбавленной щелочью это соединение весьма быстро разлагается [254].

6-Амино-2-оксипурин

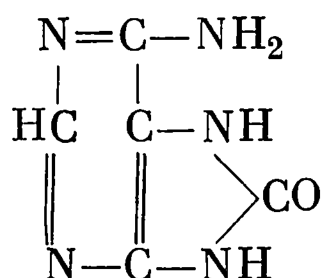


был получен синтетическим путем из дихлораденина введением этоксигруппы и последующим восстановлением [255]. Это вещество настолько внешне напоминает гуанин, что его легко с ним спутать. Большая разница заключается, однако, в поведении этих веществ в отношении хлора: подвергаясь быстрому окислению в солянокислом растворе, 6-амино-2-оксипурин не дает гуанидина. Его структура выводится, с одной стороны, из связи с аденином, а с другой — из отличия от 6-амино-8-оксипурина. Единственным производным его является 3,7-диметил-6-амино-2-оксипурин



сыгравший определенную роль при первом синтезе теобромина [256].

6-Амино-8-оксипурин



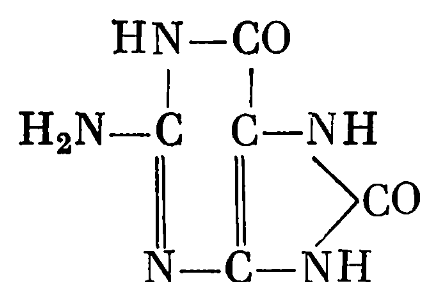
[251] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 542.
[252] Z. physiol. Chem., 1898, 26, 389.
[253] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2413.
[254] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 3270.
[255] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2245.
[256] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1843.

образуется из 8-окси-2,6-дихлорпурина при нагревании со спиртовым аммиаком до 150° и последующем восстановлении образующегося при этом аминооксихлорсоединения [257]. Его строение выводится из связи с 6-амино-2,8-диоксипурином [258], который при окислении хлором не дает гуанидина и, следовательно, не содержит аминогруппы в положении II. От изомеров это основание отличается большей чувствительностью по отношению к аммиачному раствору серебра.

Аминодиоксипурины

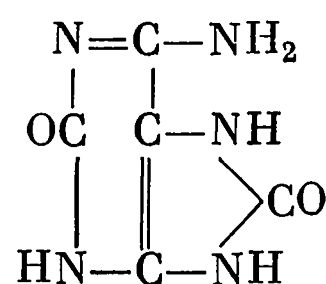
Из их трех теоретически возможных основных форм две получены, а третья представлена многими метилпроизводными. Эти соединения по своим свойствам близки мочевой кислоте: подобно ей они плохо растворяются в воде и разлагаются не плавясь; их особенностью является высокая чувствительность к окисляющим агентам, подобно аминомоноксипуринам. При обработке хлором лишь те из них, которые содержат аминогруппу в положении II, дают гуанидин.

2-Амино-6,8-диоксипурин



образуется, с одной стороны [259], из так называемой иминопсевдомочевой кислоты, которая была синтезирована В. Траубе с помощью гуанидина таким же методом, как и псевдомочевая кислота. С другой стороны [260], он образуется при длительном нагревании до 100° бромгуанина с крепкой соляной кислотой.

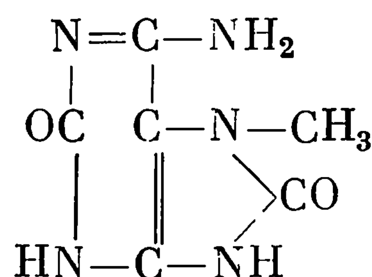
6-Амино-2,8-диоксипурин



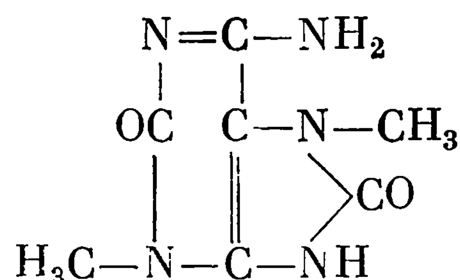
образуется как из 6-аминодихлорпурина (дихлораденина), так и из 6-амино-8-окси-2-хлорпурина при нагревании с соляной кислотой [261] до 125°. Тот факт, что при расщеплении под действием хлора 6-амино-2,8-диоксипурин не дает гуанидина, привел к важным выводам относительно строения аденина и гипоксантина. Его производными являются 7-метил-6-амино-2,8-

[257] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2215.
[258] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2243.
[259] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 570.
[260] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 572.
[261] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2243.

диоксипурин [262]

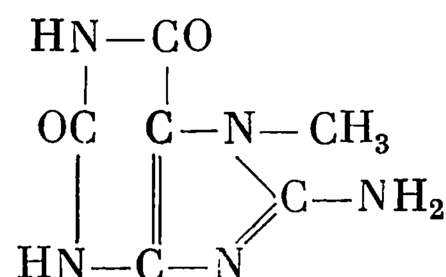


и 3,7-диметил-6-амино-2,8-диоксипурин [263]



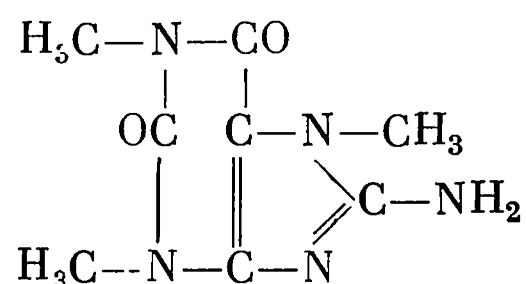
которые нашли применение при первом синтезе теобромина. При обсуждении их строения снова важную роль сыграли данные о расщеплении хлором, при котором не происходит выделения метилгуанидина. Эти данные послужили основанием для важных выводов о положении обеих метильных групп в теобромине.

7-Метил-8-амино-2,6-диоксипурин



образуется из 7-метилтрихлорпурина под действием аммиака и нагревания полученного вначале метиламинодихлорпурина с крепкой соляной кислотой [264] до 130°. О положении аминогруппы можно судить по связи с 7-метил-8-аминопурином.

1,3,7-Триметил-8-амино-2,6-диоксипурин

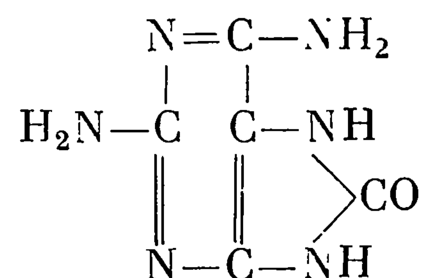


представляет собой аминокофеин и одновременно является первым искусственным аминопроизводным пурина. Я получил его [265] путем нагревания бромкофеина с аммиаком до 130°. Аналогичное соединение по моей рекомендации впоследствии получил Крамер из метиламина и анилина [266].

---

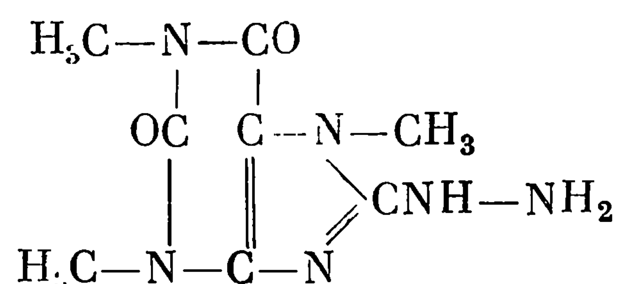
[262] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 115.
[263] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1840.
[264] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1858.
[265] Ann., 1882, **215**, 265.
[266] Ber. chem. Ges., 1894, 27, 3089.

Из трех возможных диаминооксипуринов известен лишь 2,6-диамино-8-оксипурин



который образуется из 8-окси-2,6-дихлорпурина путем нагревания [267] с водным аммиаком до 150°. Он также довольно плохо растворим в воде и не имеет определенной точки плавления, отличаясь, однако, от аминодиоксипуринов более выраженными основными свойствами и обусловленной этим большей устойчивостью солей.

Гидразинопурины образуются еще легче, чем аминопроизводные, из галоидопроизводных под действием водного раствора гидразина и проявляют, как этого и следовало ожидать, свойства первичных гидразиновых оснований. Самым первым из них был получен 1,3,7-триметил-8-гидразино-2,6-диоксипурин



или гидразинокофеин. К данным Крамера [268], который по моей рекомендации получил это основание, я могу еще добавить, что при кипячении с раствором медного купороса это соединение частично снова превращается в кофеин.

7-Метилгидразинохлорпурин вместе с гидразосоединением был получен мной при обработке 7-метил-2,6-дихлорпурина разбавленным водным раствором гидразина [269].

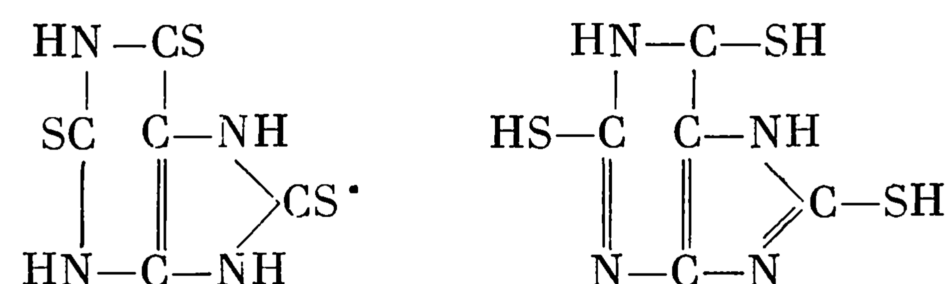
Оксипуринам очень близки тиопурины [270].

Тиопурины

Они образуются поразительно легко из соединений галогена и сульфгидрата калия. Так, трихлорпурин, который при нагревании со щелочью до 100° теряет всего один атом хлора, при аналогичной обработке с избытком сульфгидрата калия непосредственно переходит в соответствующий мочевой кислоте тритиопурин. Для этого соединения, так же как и для мочевой

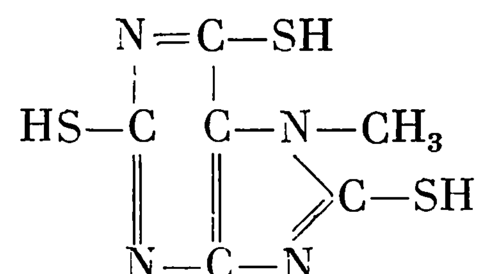
[267] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2217.
[268] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 3090.
[269] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 120.
[270] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 431.

кислоты, могут быть предложены две формулы:



Учитывая поведение тиопурина при метилировании и его сходство с другими сульфгидрильными соединениями, я склоняюсь в пользу второй формулы.

Если не считать желтого цвета, то это вещество весьма сходно с мочевой кислотой. Оно также легко разлагается под действием азотной кислоты и хлора, но дает при этом лишь небольшое количество аллоксана, а следовательно, лишь слабо выраженную мурексидную реакцию. Его единственным алкильным производным пока является 7-метилтритиопурин



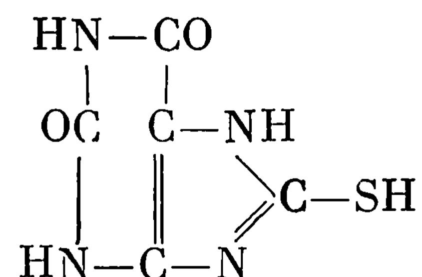
который образуется из 7-метилтрихлорпурина в результате такой же реакции и обладает почти аналогичными свойствами. К нему примыкают 7-метил-2,6-дитиопурин и 7-метил-6-тиопурин.

Их получают из 7-метил-2,6-дихлорпурина. При встряхивании с раствором сульфгидрата калия при комнатной температуре 7-метил-2,6-дихлорпурин теряет всего один атом хлора; образовавшийся при этом метилтиохлорпурин легко окисляется обычным способом с помощью иодистого водорода. О том, что образовавшийся продукт содержит тиогруппу в положении 6, свидетельствует его превращение в 7-метил-6-оксипурин при нагревании с разбавленным раствором азотной кислоты.

7-метил-6-тиопурин может быть получен из 7-метил — трихлорпурина при помощи той же реакции. При этом образуется, как правило, изомерное соединение, в котором тиогруппа занимает, по всей вероятности, положение 8.

Если реакция сульфгидрата калия с 7-метил-2,6-дихлорпурином проводится при 100°, то замещаются оба атома галогена на сульфгидрильную группу и образуется 7-метил-2,6-дитиопурин.

Наконец, могут быть получены смешанные окситиопурины, интересным представителем которых является 2,6-диокси-8-тиопурин



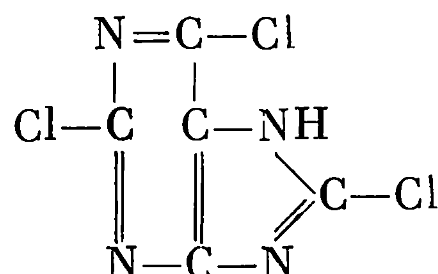
Он образуется из бромксантина при нагревании с раствором сульфгидрата

калия до 120° и, по-видимому, идентичен так называемой уросульфиновой кислоте, которую ранее другим способом получил Ненцкий.

Еще легче образуется из бромкофеина или хлоркофеина триметилпроизводное описанного выше соединения [271].

Галоидопурины

Из этих соединений я ставлю на первое место трихлорпурин



который сыграл главную роль при синтезе природных пуриновых тел. Он может быть получен [272] из мочевой кислоты или из 8-окси-2,6-дихлорпурина путем нагревания с хлорокисью фосфора до 150—160° и растворяется сравнительно хорошо в воде и спирте. Из воды он кристаллизуется с пятью молекулами кристаллизационной воды — это максимальное содержание воды, которое когда-либо наблюдалось в составе простых пуриновых тел. Он представляет собой сильную кислоту, и его соли под действием уксусной кислоты не разлагаются. Под действием щелочей и аммиака благодаря образованию солей он значительно труднее отдает свой хлор, чем его метилпроизводные. При метилировании образуется смесь, состоящая из 7- и 9-метилтрихлорпурина; несомненно, и здесь имеет место таутомерия в имидазольном кольце, о которой неоднократно говорилось выше.

Отщепление галогена происходит по-разному, что зависит от природы действующего агента. При кипячении с минеральными кислотами сначала отщепляется атом хлора, находящийся в положении 8 и образуется 8-окси-2,6-дихлорпурин, который при более сильном нагревании с минеральными кислотами теряет затем оба других атома хлора и превращается в мочевую кислоту [273]. Водные растворы щелочей действуют при обычной температуре чрезвычайно медленно, тогда как при 100°, например, происходит очень быстрое замещение гидроксилом атома хлора, находящегося в положении 6, причем образуется дихлоргипоксантин [274]. Спиртовый раствор KOH дей-

[271] Это до сих пор не описанное вещество, которое коротко можно назвать тиокофеином, было получено следующим образом. 1 часть хлоркофеина нагревают в течение нескольких часов на водяной бане с 15 частями нормального раствора KSH, пока не произойдет растворение. При добавлении кислоты тиокофеин выпадает почти количественно и может быть подвергнут очистке путем повторной перекристаллизации из более горячего спирта. Он образует бесцветные игольчатые кристаллы, имеющие формулу $C_8H_9N_4O_2$—SH (вычислено: N 24,41; найдено: N 24,78), которые плавятся при 316°, со слабым выделением газа. Если суспендировать эти кристаллы в 20%-ной соляной кислоте и при сильном встряхивании добавить нитрит натрия, то они переходят в раствор и образуется кофеин, который может быть выделен известным способом.

[272] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2220.

[273] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2211.

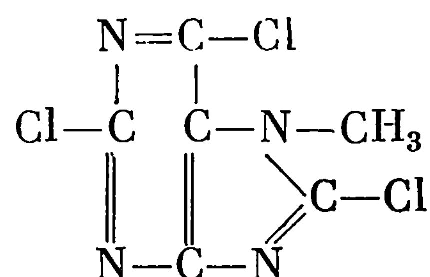
[274] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2227; **31**, 3271.

ствует аналогичным образом уже при обычной температуре, что ведет к образованию 6-этокси-2,8-дихлорпурина. Последний при нагревании со спиртовой щелочью до 100° теряет и атом хлора, находящийся в положении 2; при этом образуется 2,6-диэтокси-8-хлорпурин, который был использован для синтеза ксантина [275]. Аналогично щелочам действует и водный раствор аммиака. Он вызывает образование (при 100°) 6-амино-2,8-дихлорпурина(дихлораденина) [276]. Энергичнее щелочей сульфгидрат калия: при избытке трихлорпурина он уже при температуре 100° ведет к образованию тритиопурина [277].

Неодинаково при разной температуре протекает процесс восстановления дымящим иодистым водородом. При 15—20° последний вызывает расщепление пуринового ядра с образованием гидуринфосфорной кислоты [278]. При 0°, напротив, один атом хлора замещается водородом, а два других — иодом, в результате образуется 2,6-дииодпурин [279].

Трихлорпурин плавится при 187—189° с разложением и растворяется примерно в 70 частях кипящей воды.

7-Метилтрихлорпурин



легче всего получить из теобромина путем нагревания с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором [280] до 155°. При тех же условиях он образуется также и из 3,7-диметилмочевой кислоты [280] и 7-метилмочевой кислоты [281], что указывает на прямой путь его полного синтеза. Это соединение плавится при 159—161° и растворяется в 320 частях кипящей воды. Из-за недостатка одной имидогруппы 7-метилтрихлорпурин не обладает кислыми свойствами. Из трех атомов хлора легче всего отщепляется тот, который находится в положении 8. Это происходит не только при нагревании с минеральными кислотами, но и, в отличие от трихлорпурина, при действии щелочей и аммиака [282]. Так, водные растворы щелочей уже при обычной температуре вызывают в теплом спиртовом растворе 7-метил-8-амино-2,6-дихлорпурина образование 7-метил-8-окси-2,6-дихлорпурина и аммиака. Спиртовые щелочи реагируют даже при 0°, вызывая образование 7-метил-8-этокси-2,6-дихлорпурина. Последний при 40° теряет второй галоген, в результате чего образуется 7-метил-6,8-диэтокси-2-хлорпурин. Произвести замещение третьего

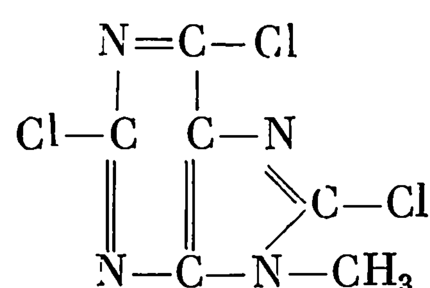
[275] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2232.
[276] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2238.
[277] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 431.
[278] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2546.
[279] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2561.
[280] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2489.
[281] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 271.
[282] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1846.

галогена этоксилом до сих пор не удалось, так как при более высокой температуре в результате сложной реакции образуется кислота.

Активнее водного кали действует раствор сульфгидрата калия [283]. О том, что при этом образуются два изомерных монотиосоединения, а при повышенной температуре — 7-метилтритиопурин, мы уже упоминали при обсуждении тиопуринов.

Если воздействие иодистого водорода на этот трихлорид еще недостаточно изучено, то частичное его восстановление было достигнуто довольно легко при кипячении водного раствора с цинковой пылью, причем образовывался 7-метил-2-хлорпурин [284].

9-Метилтрихлорпурин



Ранее уже было сказано о его открытии [285] и о том влиянии, которое изучение его превращений оказало на весь ход моих исследований и на соображения по поводу строения мочевой кислоты. Он образуется из 9-метилмочевой кислоты, или из 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурина при нагревании с хлорокисью фосфора [286] до 160°, плавится при 176° и растворяется примерно в 900 частях кипящей воды. Подобно своим изомерам он нерастворим в щелочах и как при кипячении с минеральными кислотами, так и при обработке спиртовым раствором KOH теряет прежде всего галоген [287], занимающий положение 8. Несколько по-иному происходит его разложение под действием водных щелочей или аммиака. Первые вызывают образование 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурина, но одновременно выделяется и заметное количество второго производного, по-видимому, изомерного соединения с кислородом в положении 6. При действии аммиака также образуются два изомерных аминодихлорпурина, из которых в чистом виде выделяется 9-метил-6-амино-2,8-дихлорпурин, переводимый в 9-метиладенин [288]. Последнее основание образуется из 9-метилмочевой кислоты с помощью тех же приемов, которые ведут от мочевой кислоты к аденину.

При обычной температуре из 9-метилтрихлорпурина под действием иодистого водорода получают хорошо растворимые продукты, а при 0° — иодсодержащие соединения, которые еще подлежат исследованию. Частичное восстановление этого соединения осуществить довольно легко воздействием цинковой пыли на его водный раствор, при этом образуется 9-метилмонохлорпурин [289].

---

[283] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 441.
[284] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2558.
[285] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 331.
[286] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2568.
[287] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1854.
[288] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 267.
[289] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2569.

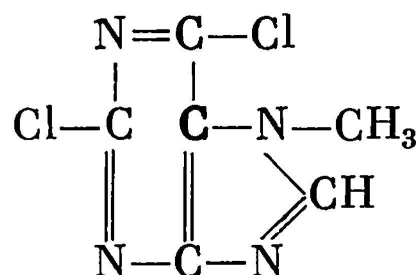
Из дигалогенпуринов известны только два.

2,6-Дииодпурин

```
     N=C—I
     |  |
  I—C  C—NH
    ‖  ‖   \
    ‖  ‖    >CH
    ‖  ‖   //
    N—C—N
```

который образуется из трихлорпурина в результате обработки иодистым водородом при 0°, под действием соляной кислоты при нагревании дает ксантин (что позволило установить его структуру), а при восстановлении цинковой пылью в водном растворе дает свободный пурин[290].

7-Метил-2,6-дихлорпурин



служил исходным веществом при синтезе гетероксантина, параксантина, 7-метилпурина и многих других родственных им соединений. Он может быть получен [291] из теобромина при нагревании с хлорокисью фосфора до 140° и плавится при 199—200°. Под действием щелочей или аммиака [292] он теряет сначала атом хлора в положении 6. Этот же атом легче всего отщепляется и под действием восстанавливающих агентов. Так, при кипячении с цинковой пылью и водой образуется 7-метил-2-хлорпурин, а при обработке концентрированным иодистым водородом при 0° соответствующий 7-метил-2-иодпурин [293]. При обычной температуре обработка иодистым водородом приводит к образованию в качестве главного продукта легкорастворимого вещества, которое внешне напоминает гидуринфосфорную кислоту; одновременно образуется небольшое количество метилпурина.

Для получения моногалогенпуринов до сих пор пользовались восстановлением три- и дигалогенпроизводных.

Так, 7-метил-2-хлорпурин образуется из соответствующего трихлорида или дихлорида путем кипячения с цинковой пылью в водном растворе. Точно так же 7-метил-2-иодпурин получают путем обработки 7-метил-2,6-дихлорпурина иодистым водородом.

9-Метилхлорпурин [293], в котором, по-видимому, галоген занимает положение 2, образуется аналогичным образом из 9-метилтрихлорпурина в результате воздействия цинковой пыли и превращается при обработке холодным иодистым водородом в соответствующее иодпроизводное. Два названных по-

---

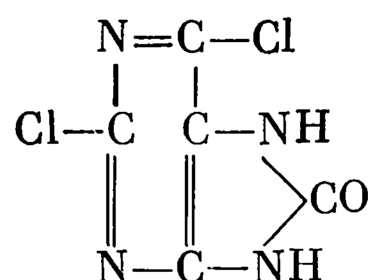
[290] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2550.
[291] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2400.
[292] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 116.
[293] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2569.

следними иодистых соединения дают при восстановлении цинковой пылью в воде оба изомера метилпурина.

Не менее важны для анализа группы пуринов оксигалоидопурины.

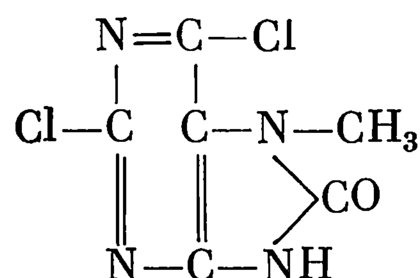
Оксигалоидопурины

Из трех теоретически возможных оксидихлорпуринов нам известны два: 8-окси-2,6-дихлорпурин [294]



может быть получен из мочекислого калия и хлорокиси фосфора при 160—170°. При дальнейшей обработке тем же агентом образуется трихлорпурин, из которого он может быть снова получен при кипячении с минеральными кислотами. При метилировании это соединение дает сначала 7-метил-, а затем 7,9-диметилпроизводное. Поскольку структура последнего установлена на основании его связи с 7, 9-диметилмочевой кислотой, то аналогичным образом может быть выведено и строение соединения, не содержащего метильной группы. Под действием иодистого водорода 8-окси-2,6-дихлорпурин восстанавливается до оксипурина. При нагревании со спиртовым аммиаком до 150° сначала происходит замещение атома хлора, находящегося в положении 6, на аминогруппу, а при такой же обработке водным аммиаком замещается амидом и второй атом хлора. При более длительном нагревании с крепкой соляной кислотой до 120° 8-окси-2,6-дихлорпурин, наконец, переводится в мочевую кислоту.

7-Метил-8-окси-2,6-дихлорпурин

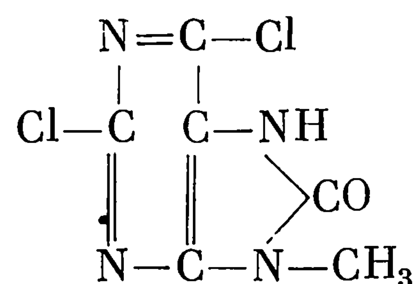


образуется в качестве первого продукта метилирования из предыдущего соединения. Его легче получить из 7-метилтрихлорпурина путем нагревания с соляной кислотой [295]. Он образуется из того же соединения и при обработке щелочами [296]. Превращения этого соединения во всех отношениях сходны с превращениями 8-окси-2,6-дихлорпурина. Сказанное относится и к изо-

---

[294] *Fischer E.*, *Ach L.*— Ber. chem. Ges., 1897, 30, 2208; 30, 2220.
[295] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 2490.
[296] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1847.

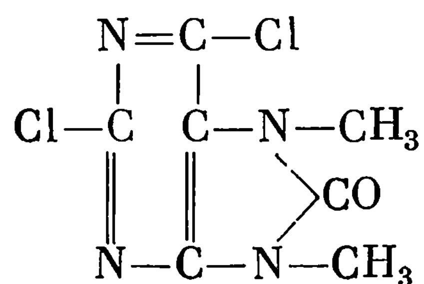
мерному 9-метил-8-окси-2,6-дихлорпурину [297]



Он образуется из 9-метилмочевой кислоты путем нагревания с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором. Однако для его получения удобнее использовать неочищенную метилмочевую кислоту в том виде, в каком она образуется либо сухим способом из мочекислого свинца, либо влажным — из мочекислой щелочи путем обработки 1,5—2 молями иодметила. Метилмочевая кислота наряду с 3-метил- содержит также 9-метил- и 3,9-диметилмочевую кислоту, из которых две последние под действием треххлористого фосфора превращаются в 9-метилоксидихлорпурин. Это соединение плавится при 280—281°.

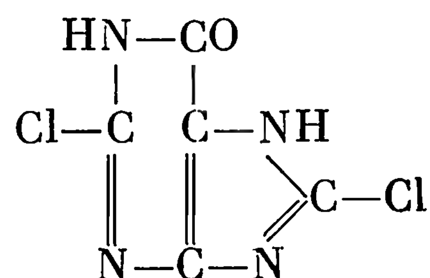
Именно 9-метилоксидихлорпурин, ранее других полученный член группы, явился источником важнейших наблюдений, касающихся образования и превращений галоидопуринов. Я упомяну здесь лишь устойчивость в отношении азотной кислоты и хлора, способность легко восстанавливаться под действием иодистого водорода, способность замещать галогены на гидроксил при длительном нагревании с крепкой соляной кислотой или на этоксил при обработке спиртовым раствором KOH и, наконец, способность к метилированию.

7,9-Диметил-8-окси-2,6-дихлорпурин



с температурой плавления 187—188° образуется путем полного метилирования из трех предыдущих соединений, лучше всего — влажным способом [298]. Его строение определяется по связи с 7, 9-диметилмочевой кислотой. Он не является кислотой, но, будучи нейтральным, особенно легко реагирует со щелочами, теряя при этом галоген и частично превращаясь в 7,9-диметил-6,8-диокси-2-хлорпурин.

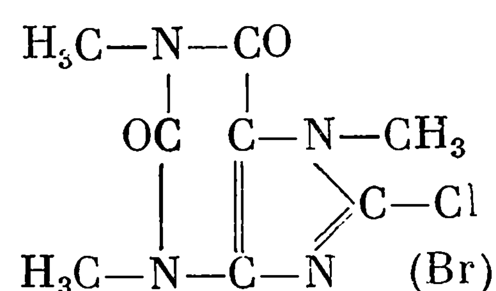
6-Окси-2,8-дихлорпурин, или дихлоргипоксантин [299]



[297] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 330.
[298] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 333; 1895, **28**, 2490; 1897, **30**, 2211.
[299] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2227.

образуется из трихлорпурина путем нагревания со щелочами до 100° и используется для синтеза гипоксантина и гуанина. Первый возникает из него в результате восстановления иодистым водородом, второй — под влиянием обработки аммиаком с последующим восстановлением образовавшегося вначале аминооксихлорпроизводного. Наконец, при метилировании влажным способом 6-окси-2,8-дихлорпурин дает диметилпроизводное, которое представляет собой смесь, но, как можно показать путем восстановления, содержит большое количество 1,7-диметилпроизводного.

Из дихлорпуринов, которые, подобно метилпроизводным, также известны в виде трех теоретически возможных изомеров, я упомяну здесь лишь производные ксантина. Самые первые из них: хлор и бромкофеин



образуются при обработке основания галогеном [300]. Аналогичные производные брома могут быть получены также из остальных ксантинов, например теобромина [301], теофиллина [302] и, наконец, самого ксантина [303], получение же хлорпроизводных тем же методом наталкивается на известные трудности. Вместе с тем метилированные хлорксантины сравнительно легко получить из метилмочевой кислоты под действием треххлористого фосфора. Я могу привести не менее пяти примеров этого: 3-метилхлорксантин, хлортеобромин, хлортеофиллин, хлорпараксантин и хлоркофеин. Этот метод не оправдал надежд в случае 1-метилмочевой кислоты, для которой соответствующего хлорксантина еще не получено, и для самой мочевой кислоты. Однако хлорксантин [304] или 2,6-диокси-8-хлорпурин можно получить обходным путем через трихлорпурин. Как уже отмечалось, последний превращается при нагревании со спиртовым раствором KOH в 2,6-диэтокси-8-хлорпурин, который при нагревании с соляной кислотой, теряя обе этильные группы, переходит в хлорксантин.

Все галоидоксантины легко и быстро восстанавливаются под действием иодистого водорода. Однако к действию соляной кислоты они сравнительно устойчивы; так, например, хлоркофеин [305] и бромксантин выдерживают нагревание с соляной кислотой (удельный вес 1,19) до 130°, тогда как в других хлорированных пуринах галоген при этих условиях, как правило, замещается кислородом. Эта устойчивость тем более удивительна, что в трихлорпуринах именно галоген, занимающий положение 8, легче всего отщепляется при нагревании с соляной кислотой.

[300] Ann., 1882, **215**, 261; 1883, **221**, 336.
[301] Ann., 1882, **215**, 305.
[302] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 3141.
[303] Ann., 1883, **221**, 343.
[304] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2236.
[305] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3011.

По своему отношению к щелочам галоидоксантины существенно различаются. Если бромксантин весьма устойчив даже в отношении горячей концентрированной щелочи, то бромтеобромин под действием такой щелочи сравнительно легко превращается в 3,7-диметилмочевую кислоту [306]. Еще более чувствительны хлор [307] и бромкофеин. Под действием водных щелочей они в большинстве случаев превращаются в новые, еще не исследованные продукты, что происходит в результате гидролитического разрыва пуринового ядра [308]; со спиртовыми щелочами эти соединения легко реагируют, образуя алкилоксикофеин.

Кроме описанных выше галоидопроизводных мне удалось получить многочисленные сложные галоидосодержащие амино-алкилокси- и оксипурины, о которых я здесь лишь бегло упоминаю, так как они либо описывались выше как промежуточные продукты, либо могут быть найдены в приводимой далее в виде таблицы обзорной сводке.

Пурины[309]

Выявление пуринов и их метилпроизводных издавна представляло серьезные трудности, которые удалось обойти лишь в самое последнее время. Если галоидосодержащие окси- и аминопурины под действием иодистого водорода либо при обычной температуре, либо при нагревании до 100°, как правило, почти количественно обменивают свой галоген на водород, то трихлорпурины реагируют с иодистым водородом совершенно иначе. При обычной температуре и в этом случае происходит полное отщепление хлора, но одновременно разрушается и пуриновое ядро. Из трихлорпурина при этом образуется гидуринфосфорная кислота, а их обоих метилтрихлорпуринов — аналогичные продукты. Даже в случае 7-метилдихлорпурина такое расщепление представляет собой основной процесс, и лишь в небольшом количестве при этом образуется метилпурин.

По-иному протекает процесс при 0°. Восстановление происходит лишь частично, остальной хлор замещается иодом, а эти иодистые соединения могут быть восстановлены действием цинковой пылью и воды до свободных пуринов.

Сам пурин был получен именно таким образом из 2,6-дииодпурина. Он плавится при 216—217° и отличается хорошей растворимостью в воде и устойчивостью по отношению к окисляющим агентам. Он является одновременно кислотой и сильным основанием. Заслуживает упоминания факт нерастворимости его цинковой соли.

Оба метилпроизводных образуются аналогичным образом из моноиодсоединений. Они отличаются от пурина индифферентным отношением к основаниям. 7-Метилпурин плавится при 184°, а изомерный 9-метилпурин — при 162—163°.

---

[306] Ber. chem. Ges., 1895, **28**. 2480.
[307] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 2485.
[308] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 3272.
[309] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2550.

Зная о том широком распространении, какое имеют в природе окси- и аминопурины, а также их метилпроизводные, я считаю вполне возможным, что и пурин, и метилпурин образуются в животных и растительных организмах. Тот факт, что они до сих пор ускользали от внимания специалистов по физиологической химии, меня не удивляет, поскольку я знаю о хорошей растворимости этих соединений и связанных с этим трудностях при их выделении.

РАСЩЕПЛЕНИЕ ПУРИНОВЫХ ТЕЛ

В отличие от многих других циклических систем пуриновое ядро расщепляется легко, причем самым различным образом; хороший пример тому представляет сама мочевая кислота. Из этих превращений я особенно полно и во многих случаях исследовал три, используя полученные данные при определении строения; речь идет об образовании аллоксана и основанной на этом мурексидной пробе, о превращении в гликоколл путем нагревания с кислотами и, наконец, об образовании гуанидина из известных аминопуринов.

Превращение в аллоксан или метилаллоксан при нагревании с азотной кислотой происходит лишь в случае мочевых кислот, аминодиоксипуринов и некоторых галоидоксантинов. В отдельных случаях, например с 7,9-диметил-, с тетраметилмочевой кислотой и, наконец, с 8-аминодиоксипурином, количество образующегося аллоксана бывает, однако, настолько малым, что мурексидная проба оказывается очень слабой.

Если же вместо азотной кислоты использовать хлорную воду или соляную кислоту с хлорноватокислым калием, то почти все ксантины дают резко выраженную мурексидную пробу. То, что при этом происходит такое же разложение на аллоксан и мочевину, я показал на самом ксантине. Легко представить себе, что и галоидоксантины и тиоксантин (2,6-диокси-8-тиопурин) ведут себя аналогичным образом. Так же и в случае аминомоноксипуринов, содержащих замещающие группы в положениях 2 и 6, мурексидная проба бывает положительной, однако в большинстве случаев очень слабой. Сказанное особенно относится к тем соединениям, которые содержат гуанидиновую группу. Наконец, я наблюдал эту пробу, выраженную в слабой степени, в случае тритиопурина. Она была отрицательна у 2,8- и 6,8-диоксипуринов, у всех моноксипуринов, у оксидихлорпуринов и у всех остальных производных пурина с CH-группой в аллоксановом ядре.

Образование гликоколла при разложении крепкой соляной кислотой при температуре от 170 до 200° впервые наблюдал Штрекер на примере мочевой кислоты. Аналогичное разложение описал Э. Шмидт [310] у ксантинов, однако уже после того, как Штрекер и Розенгартен установили образование саркозина из кофеина или кофеидина. Опыты Крюгера [311] показали, что аденин и гипоксантин также подвергаются подобному расщеплению. Я неоднократно использовал эту реакцию, чтобы установить, находится ли метил в поло-

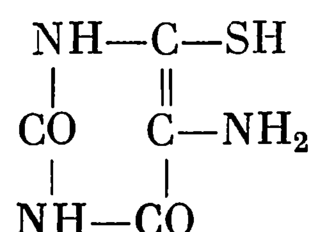
[310] Ann., 1883, **217**, 270.
[311] Z. physiol. Chem., 1892, **16**, 167; 1894, **18**, 453.

жении 7, так как во всех этих случаях при расщеплении образуется саркозин. Предстоит выяснить, происходит ли подобное разложение самого пурина и его метилпроизводных.

При решении вопроса о строении важным было образование гуанидина при расщеплении под действием соляной кислоты и хлорноватокислого калия. Эту реакцию впервые описал Штрекер для гуанина. Она происходит также в случае метилпроизводных [312] гуанина, а также в случае 2-аминодиоксипурина [313] и 7-метил-2-амино-8-оксипурина [314]. Подобное расщепление, напротив, не наблюдается у 8-аминодиоксипурина (7-метил-8-амино-2,6-диоксипурина) [315], хотя здесь могло бы иметь место отщепление метилгуанидина. Выявление гуанидина и его производных настолько упрощается благодаря характерным свойствам пикрата, что соответствующую пробу можно ставить с исключительно малыми количествами вещества. Во всех случаях наряду с гуанидином образуется некоторое количество аллоксана, в чем легко убедиться с помощью мурексидной пробы. У 2-аминопуринов, не содержащих кислорода, гуанидиновое расщепление не происходит, что и было мной впоследствии установлено.

Превращение мочевой кислоты в уроксановую и оксановую кислоты я не исследовал, так как этот вопрос находился за пределами моей работы. Вообще же следует сказать, что старые наблюдения составили лишь небольшую часть данной главы, о чем свидетельствуют следующие новые типы расщепления пуриновых тел, описанные моими сотрудниками и мной.

I. Путем разложения мочевой кислоты водным сернистым аммонием при 155—160 ° Л. Ах и я получили тиоурамил [316]:



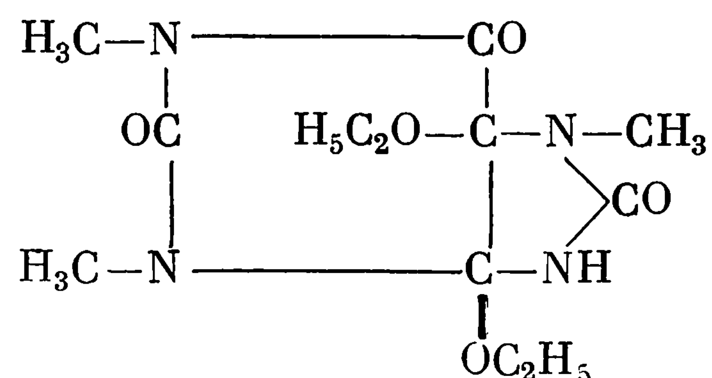
который образует с ангидридом уксусной кислоты этильное производное, а с цианатом калия — β-тиопсевдомочевую кислоту. Это своеобразное расщепление, которое было нами обнаружено и у 1,3-диметилмочевой кислоты, одновременно с нами наблюдали Вайдель и Немилович [317].

II. Как уже упоминалось, 7,9-диметилмочевая кислота дает лишь очень слабую мурексидную реакцию в процессе своего превращения в так называемую окси-7,9-диметилмочевую кислоту, $C_7H_{10}N_4O_5$, которое осуществляется как под действием азотной кислоты, так и хлорной воды [318]. Окси-7,9-диметилмочевая кислота представляет собой соединение мезоксаловой кислоты с мочевиной и диметилмочевиной; его структура еще подлежит выяснению.

---

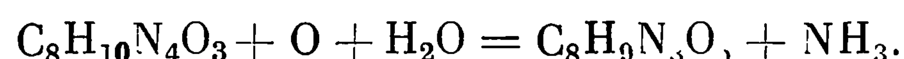
[312] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2413.
[313] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 571.
[314] По данным Йессля, которые позднее будут опубликованы.
[315] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1858. Этот опыт был впоследствии выполнен мной.
[316] Ann., 1895, 288, 157.
[317] Monatsh. Chem., **1895**, 721.
[318] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 1780.

III. 1,3,7-Триметилмочевая кислота (оксикофеин) при обработке бромом и спиртом присоединяет две этоксигруппы и дает диэтоксиоксикофеин:



Это соединение при нагревании с крепкой соляной кислотой теряет обе этильные группы и подвергается сложному расщеплению, из продуктов которого были выделены апо- и гипокофеин. Дальнейшее расщепление этого соединения привело затем, с одной стороны, к кафуровой и гидрокафуровой кислотам и метилгидантоинкарбоновой кислоте, а с другой — к кафолину и продуктам его расщепления. В прежних своих работах я рассмотрел строение всех этих веществ [319], должен, однако, признать, что, как показывает мой нынешний опыт, приведенные там формулы сомнительны и что имеющихся в нашем распоряжении фактов недостаточно, чтобы заменить их более правильными. Я уже упоминал о том, что и те выводы относительно положения обоих метилов и относительно строения ксантина, к которым я пришел на основании аналогичного разложения теобромина, остались необоснованными.

IV. При получении диэтоксиоксикофеина из оксикофеина, брома и спирта я выделил в качестве побочного продукта так называемый аллокофеин [320], $C_8H_9N_3O_5$, который образуется согласно уравнению



$$C_8H_{10}N_4O_3 + O + H_2O = C_8H_9N_3O_5 + NH_3.$$

Это соединение образуется в качестве главного продукта при пропускании хлора в водный раствор тетраметилмочевой кислоты [321].



$$C_9H_{12}N_4O_3 + O + H_2O = C_8H_9N_3O_5 + CH_3—NH_2.$$

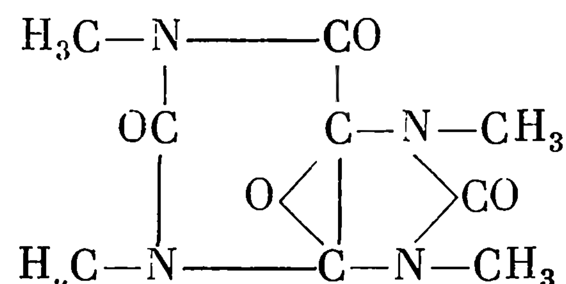
Согласно наблюдениям Торрей [322], это соединение при кипячении с водой разлагается на угольную кислоту и аллокафуровую кислоту, которая представляет собой соединение мезоксалевой кислоты с метиламином и диметилмочевиной. Однако и в этом случае имеющихся в нашем распоряжении фактов недостаточно для установления соответствующей структурной формулы.

V. При обработке тетраметилмочевой кислоты в растворе хлороформа хлором с последующим растворением образовавшегося после выпаривания осадка в спирте можно получить сравнительно в небольшом количестве окситетраметилмочевую кислоту [323], $C_9H_{12}N_4O_4$, которая, следовательно, от

---

[319] Ann., 1882, **215**, 313.
[320] Ann., 1897, **215**, 275.
[321] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3011.
[322] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2159.
[323] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3012.

личается от тетраметилмочевой кислоты лишь присутствием еще одного атома кислорода и для которой мне представляется наиболее подходящей следующая структурная формула:



VI. Тетраметилмочевая кислота, подобно кофеину, под действием разбавленных щелочей полностью разлагается уже при обычной температуре. При этом кроме угольной кислоты образуется соединение состава $C_8H_{14}N_4O_2$, которое я рассматриваю как аналог кофеидина и которое я назвал тетраметилуреидином [324].

VII. Если суспендировать теобромин в хлороформе и воздействовать затем сухим хлором, то образуется легко разлагаемое, богатое хлором вещество, которое под действием воды переходит в теоброминовую кислоту [325], $C_7H_8N_4O_5$. В последней содержится на три атома кислорода больше, чем в теобромине; при кипячении с водой она разлагается на угольную кислоту, метилмочевину и метилпарабановую кислоту. Из дальнейших продуктов расщепления я упомяну еще теуровую кислоту, карбонилдиметилмочевину, метилбиурет и метилциануровую кислоту; все они до того были неизвестны.

VIII. При окислении соляной кислотой и хлорноватокислым калием теобромин, как я показал ранее, в основной своей массе разлагается на метилаллоксан и метилмочевину [326]. В качестве побочного продукта при этом образуется, как обнаружил Г. Клемм [327], окси-3,7-диметилмочевая кислота, представляющая собой изомер упомянутой выше окси-7,9-диметилмочевой кислоты и имеющая, по всей видимости, аналогичную структуру.

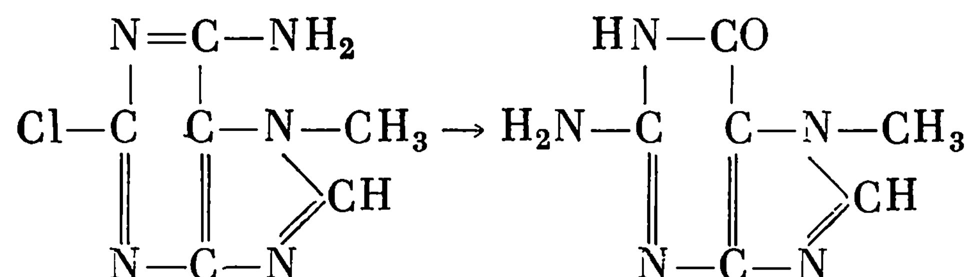
IX. Если трихлорпурин подвергнуть восстановлению дымящим иодистым водородом и иодфосфонием при обычной температуре, то в качестве главного продукта образуется иодгидрат гидуринфосфорной кислоты [328], $C_4H_9N_4PO_3$, $HJ + H_2O$, который я считаю аналогом амидофосфорнокислого производного до сих пор не выделенного гидурина, $C_4H_8N_4$. Следовательно, пуриновое ядро разрывается здесь при отщеплении одного углерода, по-видимому, на уровне восьмого члена.

X. 7-Метил-2-хлорпурин под действием щелочей превращается главным образом в соответствующее оксисоединение; однако одновременно образуется и вещество состава $C_5H_7N_4Cl$, так что и в этом случае должно иметь место отщепление одного углерода от пуринового ядра [329].

---

324 Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3013.
325 *Fischer E., Frank F.*— Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2604.
326 Ann., 1882, **215**, 304.
327 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1450.
328 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2546.
329 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 2558.

XI. Весьма своеобразное изменение в пуриновом ядре происходит при воздействии щелочей на 7-метил-6-амино-2-хлорпурин. При одновременном отщеплении галогена он превращается не в ожидаемый 7-метил-6-амино-2-оксипурин, а в изомерный 7-метилгуанин.



Этой, по-видимому внутримолекулярной, перестройке можно дать следующее объяснение: первоначально боковая NH_2-группа становится членом аллоксанового ядра, а зато находившаяся в первом положении N-группа становится боковой. Свидетельством в пользу такого объяснения может служить поведение 7-метил-6-метиламино-2-хлорпурина, из которого при аналогичных условиях образуется диметилгуанин [330].

XII. 7-Метил-8-окси-2,6-дихлорпурин образует при нагревании хлорокисью фосфора до 160° соединение состава $C_{10}H_7Cl_3N_6O$ неизвестного строения. В этом случае часть исходного вещества подвергается сложному расщеплению [331].

XIII. Большинство пуриновых тел при длительном нагревании с водными щелочами до 100° разлагаются с образованием аммиака или метиламина [332]. Этот процесс, как можно заключить, судя по разложению кофеина и теобромина баритовой водой, соответствует, по-видимому, полному разложению под действием сильных минеральных кислот при повышенной температуре.

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ НА ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПУРИНОВЫХ ТЕЛ

Те изменения растворимости, способности плавиться и летучести пуриновых тел, которые происходят при включении тех или иных замещающих групп, подчиняются определенным закономерностям, знание которых, несомненно, полезно при работе с соединениями этой группы. Включение кислорода и амидных групп, как правило, снижает растворимость соединения в воде, о чем свидетельствуют следующие данные:

6-Оксипурин (гипоксантин)	растворим в	69,5	частях кипящей воды
8-Оксипурин	»	12	»
2,6-Диоксипурин (ксантин)	»	1400	» (старые данные)
6,8-Диоксипурин	»	270	»
Триоксипурин (мочевая кислота)	»	1850	» (старые данные)

330 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 542.
331 Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 271.
332 Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 3266.

6-Аминопурин (Аденин)	очень легко растворим в кипящей воде
2-Амино-6-оксипурин (гуанин)	
δ-Амино-2-оксипурин	чрезвычайно плохо растворимы
2-Амино-6,8-диоксипурин	
2,6-Диамино-8-оксипурин	растворим в 350 частях кипящей воды [333]

Точно так же снижается и способность плавиться. Если пурин плавится при 216°, то 8-оксипурин — при 317°, а 6-аминопурин (аденин) плавится при 360—365° с разложением; все же остальные перечисленные вещества вообще не плавятся, а разлагаются при высоких температурах.

Аналогично кислороду действует сера; все без исключения тиопурины плохо растворимы и либо плавятся при высокой температуре, либо вовсе не плавятся.

Далее, очень велико влияние метильных групп, которые, как правило, значительно повышают растворимость в воде и снижают точку плавления. Весьма существенная разница в растворимости между ксантином, теобромином и кофеином известна давно. Крюгер [334] обратил внимание на то, что при включении в гипоксантин, а также в аденин одного и соответственно двух метилов растворимость в воде повышается; это наблюдение относится к большинству соединений пуриновой группы. Здесь уместно вспомнить о различии в растворимости между мочевой кислотой, оксикофеином и тетраметилмочевой кислотой или между гуанином и диметилгуанином. Имеется, однако, одно исключение: трихлорпурин значительно лучше растворим в воде (при нагревании — около 70 частей), нежели оба метилтрихлорпурина, из которых для 7-метилсоединения требуется около 320, а для 9-метилпродукта — около 900 частей. Растворимость пурина и его метилпроизводных даже в холодной воде настолько высока, что, располагая небольшим количеством материала, я просто не мог ее определить.

Кроме того, метил вызывает повышение летучести (возгоняемости) и понижение точки плавления. И наконец, метильные производные в большинстве своем кристаллизуются лучше, чем неметильные, и потому их можно рекомендовать в случаях выявления основных форм.

Само собой разумеется, что и химические превращения пуриновых тел в значительной мере зависят от состава и строения. И все же я приведу здесь кратко важнейшие соответствующие данные.

1. Способность окисляться под действием азотной кислоты или хлора и воды изменяется при изменении содержания кислорода или аминогрупп.

---

[333] Точное определение растворимости в горячей воде для многих пуриновых тел представляет большие трудности, поскольку по мере увеличения продолжительности кипячения значения изменяются. Поэтому в большинстве случаев я удовлетворялся приблизительными определениями, которые для практических целей вполне достаточны, но которые отличаются от истинных значений более чем на 10%.

[334] Z. physiol. Chem., 1895, 18, 439.

В частности, как подробно указывалось выше, аллоксан образуется лишь тогда, когда в положениях 2 и 6 находится кислород или амид. Включение метильной группы также существенно влияет на образование аллоксана, что особенно хорошо видно на примере 7,9-диметил- и тетраметилмочевой кислоты. Присутствие метильной группы меняет также способность мочевой кислоты окисляться аммиачным раствором серебра; если метильная группа находится в положении 7, эта способность снижается.

2. Превращение псевдомочевой кислоты в мочевую происходит у метилпроизводных легче и особенно облегчается при включении метильной группы в положение 7. Отщепление воды от 7-метил- и 1,3,7-триметилпсевдомочевой кислоты происходит очень быстро уже при простом нагревании водного раствора.

3. Ранее подробно отмечалось, что присутствие метильной группы резко изменяет действие хлорокиси фосфора и пятихлористого фосфора на мочевую кислоту.

4. Наконец, разрыв пуринового ядра под действием щелочей, который впервые наблюдался на примере кофеина и сопровождался здесь образованием кофеидинкарбоновой кислоты и кофеидина, в значительной мере зависит от содержания метильных групп. Этот разрыв легче всего происходит у тех производных пурина, у которых все кислотные атомы водорода замещены на алкил. Кроме того, нейтральный характер соединения способствует освобождению галогена под действием водных или спиртовых щелочей [335].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Из описанных здесь результатов синтеза самое важное значение имеет экспериментальное доказательство того, что мочевая кислота и ксантиновые тела ведут свое происхождение от одной и той же основной формы. Это служит новым подтверждением современной теории образования мочевой кислоты из нуклеинов, т. е. из содержащихся в них пуриновых тел. Кроме того, благодаря разработке искусственных методов получения оказались более доступными такие пуриновые основания, как гетероксантин, аденин, гипоксантин, параксантин и теофиллин, которые до сих пор очень дорого стоили. Наконец, освоение синтеза веществ этой группы дало нам множество новых соединений, биологическое испытание которых позволит лучше понять характер превращений природных пуринов в организме.

Как я и ожидал, надежда на то, что специалисты в области физиологической химии незамедлительно извлекут пользу из этих новых данных, к моему большому удовольствию, быстро оправдалась. Доказательством этому явились новые великолепные «Исследования по физиологии и патологии мочевой кислоты у млекопитающих», проведенные О. Минковским [336], а также заслуживающее упоминания наблюдение Крюгера и Саломона [337] об иден-

---

[335] Ber. chem. Ges., 1898, 31, 3266.
[336] Arch. exp. Pathol. und Pharmakol., 41.
[337] Z. physiol. Chem., 1898, 26, 389.

тичности так называемого эпигуанина с впервые синтетически полученным 7-метилгуанином; я не сомневаюсь, что у этих авторов будут последователи.

Поскольку, кроме того, некоторые представители этой группы — кофеин и теобромин — являются ценными лечебными и возбуждающими средствами, описанные результаты синтеза, несомненно, будут иметь значение для фармакологии, и я с большим удовлетворением уже могу сообщить, что О. Шмидеберг из Страсбурга счел целесообразным потратить время на соответствующие исследования новых препаратов. Если, наконец, благодаря усилиям фирмы C. F. Boehringer & Söhne из Вальдгофа удастся освоить получение кофеина и теобромина в промышленных масштабах, то в распоряжении органической химии окажется большое количество дешевых пуриновых соединений, которые могут быть использованы в качестве сырья для дальнейших исследований синтеза.

В заключение я привожу сводку пуриновых тел, которая содержит все соединения, синтезированные мной и моими сотрудниками до марта 1899, а также принадлежащие к этой группе вещества, встречающиеся в природе. Последние, наряду с некоторыми веществами, полученными другими авторами, помечены для отличия звездочками. Кроме того, для всех тех соединений, о которых ничего не было сказано при обсуждении, приведены литературные ссылки, где для краткости Lielig's Annalen der Chemie обозначаются буквой A, a Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft — буквой B[24*]. В сводку не включены найденные мной новые продукты расщепления пурина, так как число их невелико и сведения о них легко получить из сказанного выше.

Пурины

Пурин
7-Метилпурин
9-Метилпурин

Моногалогенпурины

7-Метил-2-хлорпурин
7-Метил-2-иодпурин
9-Метил-2-хлорпурин
9-Метил-2-иодпурин

Дигалогенпурины

2,6-Дииодпурин
7-Метил-2,6-дихлорпурин

Тригалогенпурины

2,6,8-Трихлорпурин
7-Метил-2,6,8-трихлорпурин
9-Метил-2,6,8-трихлорпурин

Моноксипурины

*6-Оксипурин (гипоксантин)
6-Оксипурин
7-Метил-2-оксипурин
7-Метил-6-оксипурин
7-Метил-8-оксипурин
9-Метил-6-оксипурин
9-Метил-8-оксипурин
*1,7-Диметил-6-оксипурин
7,9-Диметил-8-оксипурин

Диоксипурины

*2,6-Диоксипурин (ксантин)
6,8-Диоксипурин
*7-Метил-2,6-диоксипурин (гетероксантин)
*1-Метил-2,6-диоксипурин
3-Метил-2,6-диоксипурин
7-Метил-6,8-диоксипурин
9-Метил-6,8-диоксипурин
*3,7-Диметил-2,6-диоксипурин (теобромин)
3,7-Диметил-2,8-диоксипурин
7,9-Диметил-6,8-диоксипурин
1,9-Диметил-6,8-диоксипурин
*1,3,7-Триметил-2,6-диоксипурин (кофеин)
*1,3-диметил-2,6-диоксипурин (теофиллин)
*1,7-Диметил-2,6-диопсипурин (параксантин)
1,7,9-Триметил-6,8-диоксипурин
3,7,9-Триметил-2,8-диоксипурин

Триоксипурины

*Мочевая кислота
1-Метилмочевая кислота
*3-Метилмочевая кислота
7-Метилмочевая кислота
9-Метилмочевая кислота
δ-Метилмочевая кислота
1,3-Диметилмочевая кислота
1,7-Диметилмочевая кислота
3,7-Диметилмочевая кислота
1,9-Диметилмочевая кислота
*3,9-Диметилмочевая кислота
7,9-Диметилмочевая кислота
1,3,7-Триметилмочевая кислота (гидрооксикофеин)
1,3,9-Триметилмочевая кислота
3,7,9-Триметилмочевая кислота
1,7,9-Триметилмочевая кислота
1,3,7,9-Тетраметилмочевая кислота
1,3,7-Триметил-2,6-диокси-8-метоксипурин(метоксикофеин)
1,3,7-Триметил-2,6-диокси-8-этоксипурин (A.215,266 [1882])
7,9-Диметил-8-окси-2,6-диэтоксипурин (B.17,336 [1884])

Моноаминопурины

*6-Аминопурин (Аденин)
7-Метил-2-аминопурин
7-Метил-6-аминопурин
7-Метил-8-аминопурин
*9-Метил-6-аминопурин

Диаминопурины

7-Метил-2,6-диаминопурин

Оксигалогенпурины

7-Метил-6-окси-2-хлорпурин (B.30,2406 [1897]).
1,7-Диметил-6-окси-2-хлорпурин (B.30, 2407 ([1897])
8-Окси-2,6-дихлорпурин
6-Окси-2,8-дихлорпурин
7-Метил-8-окси-2,6-дихлорпурин
9-Метил-8-окси-2,6-дихлорпурин
7,9-Диметил-8-окси-2,6-дихлорпурин
1,7-Диметил-6-окси-2,8-дихлорпурин (диметилдихлоргипоксантин, B.30,2230 [1897])
2,6-Диокси-8-хлорпурин (хлорксантин, B.30,2236 [1897])
2,6-Диокси-8-бромпурин (бромксантин, A. 221,343 [1883])
3-Метил-2,6-диокси-8-хлорпурин (B. 31, 1982 [1898])
9-Метил-6,8-диокси-2-хлорпурин (B. 31, 251 [1899])
1,3-Диметил-2,6-диокси-8-хлорпурин (хлортеофиллин, B. 28,3138 [1895])
1,3-Диметил-2,6-диокси-8-бромпурин (бромтеофиллин, B. 28, 3141 [1895])
1,7-Диметил-2,6-диокси-8-хлорпурин (хлорпараксантин, B. 31,2622 [1898])
3,7-Диметил-2,6-диокси-8-хлорпурин (хлортеобромин, B. 31,1984 [1898])

3,7-Диметил-2,6-диокси-8-бромпурин (бромтеобромин, A. 215,305 [1882])

3,7-Диметил-2,8-диокси-6-хлорпурин (B. 28, 2486 [1895])

1,9-Диметил-6,8-диокси-2-хлорпурин (B. 32, 257 [1899])

7,9-Диметил-6,8-диокси-2-хлорпурин (B. 32, 255 (1899])

*1,3,7-Триметил-2,6-диокси-8-хлорпурин (хлоркофеин)

*1,3,7-Триметил-2,6-диокси-8-бромпурин (бромкофеин)

1,7,9-Триметил-6,8-диокси-2-хлорпурин (B. 32,254 [1899])

7-Метил-6-этокси-2-хлорпурин (B. 30,2405 [1897])

6-Этокси-2,8-дихлорпурин (B. 30,2233 [1897])

7-Метил-8-этокси-2,6-дихлорпурин (B. 30,1847 [1897])

9-Метил-8-этокси-2,6-дихлопурин (B. 30,1854 [1897])

2,6-Диэтокси-8-хлорпурин (B. 30,2234 [1897])

7-Метил-6,8-диэтокси-2-хлорпурин (B. 30,1848 [1897])

9-Метил-?-диэтокси-?-хлорпурин (B.30,1855 [1897])

7-Метил-?-окси-?-этокси-2-хлорпурин (B. 30,1849 [1897])

7,9-Диметил-8-окси-?-этокси-?-хлорпурин (B.17,335 [1884])

Аминогалогенпурины

7-Метил-6-амино-2-хлорпурин (B. 31,116 [1898])

7-Метил-6-метиламино-2-хлорпурин (B.31,119 [1898])

6-Амино-2,8-дихлопурин (дихлораденин, B.30,2239 [1897])

7-Метил-6-амино-2,8-дихлорпурин (B.31,111 [1898])

7-Метил-8-амино-2,6-дихлорпурин (B.30,1856 [1897])

9-Метил-6-амино-2,8-дихлорпурин (B.31,108 [1898])

Аминооксипурины

*2-Амино-6-оксипурин (гуанин)

6-Амино-2-оксипурин

7-Амино-8-оксипурин

7-Метил-2-амино-6-оксипурин (7-метилгуанин)

1,7-Диметил-2-амино-6-оксипурин (1,7-диметилгуанин)

3,7-Диметил-6-амино-2-оксипурин

2-Амино-6,8-диоксипурин

6-Амино-2,8-диоксипурин

7-Метил-6-амино-2,8-диоксипурин

7-Метил-8-амино-2,6-диоксипурин

3,7-Диметил-6-амино-2,8-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-*м*-ксилидин-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-амино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-метиламино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-этиламино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-гидразино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-бензогидразино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-азоимидо-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-анилино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-нитрозоанилино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-бензоиланилино-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-*п*-толуидин-2,6-диоксипурин

1,3,7-Триметил-8-*о*-толуидин-2,6-диоксипурин

} B.27,3089 [1894]

2,6-Диамино-8-оксипурин

Аминооксигалогенпурины

2-Амино-6-окси-8-бромпурин (бромгуанин. А, 221,342 [1883])

6-Амино-8-окси-2-хлорпурин (В. 30,2214 [1897])

7-Метил-6-амино-8-окси-2-хлорпурин (В.31,109 [1898])

9-Метил-6-амино-8-окси-2-хлорпурин (В. 31,107 [1898])

3,7-Диметил-6-амино-2-окси-8-хлорпурин (В. 30,1841 [1897])

6-Амино-2-этокси-8-хлорпурин (В. 30,2245 [1897])

2-Амино-8-окси-6-хлорпурин (В. 31,2620 [1898])

2-Амино-8-окси-6-иодпурин (В. 31,2621 [1898])

7-Метил-гидразинохлорпурин, Гидразометилхлорпурин } В.31,120 [1898]

Тиопурины

7-Метил-6-тиопурин, 7-Метил-?-тиопурин, 7-Метил-6-метилтиопурин, 7-Метил-2,6-дитиопурин, 2,6,8-Тритиопурин, 7-Метил-2,6,8-тритиопурин } В.31.431 [1898]

7-Метил-2-окси-6-тиопурин, 7-Метил-2-этокси-6-тиопурин, 2,6-диокси-8-тиопурин, 7-Метил-6-тио-2-хлорпурин } В.31.431 [1898]

1,3,7-Триметил-4,6-диокси-8-тиопурин (тиокофеин)

О КОФЕИНЕ, ТЕОБРОМИНЕ, КСАНТИНЕ И ГУАНИНЕ*

В то время как мочевая кислота после знаменитой работы Либиха и Вёлера надолго приковала к себе внимание химиков и постоянно служила объектом все новых исследований, такие родственные этой кислоте, более бедные кислородом основания растительного и животного происхождения, как кофеин и теобромин, ксантин и гуанин, долго оставались в экспериментальных исследованиях на положении пасынков.

Причиной этого отчасти следует считать трудность получения этих продуктов. Но главным образом это объяснялось, пожалуй, тем, что ученые надеялись, решив главную проблему — определение строения мочевой кислоты, получить ключ к более простому решению и другой проблемы — строения этих веществ. Эти надежды, однако, до сих пор не оправдались. Несмотря на все старания, строение мочевой кислоты осталось невыясненным, и путь к этому выяснению только наметился.

Исходя из этого, я счел целесообразным предпринять исследование этих оснований независимо от изучения мочевой кислоты, чтобы, получив новые сведения, наоборот, использовать их для изучения мочевой кислоты.

Из перечисленных четырех оснований я избрал объектом исследования кофеин, так как он наиболее доступен и, кроме того, обладает некоторыми особо интересными свойствами. Я не был обманут своим выбором. Из всех сложных веществ, относящихся к группе мочевой кислоты, кофеин представляет для экспериментального исследования наименьшие трудности. Из четырех его атомов азота три метилированы и потому их легко отличить от четвертого. Далее станет ясно, какое большое преимущество может дать в руки исследователя такое, на первый взгляд, незначительное обстоятельство, которое может быть использовано для правильной интерпретации ряда фактов.

Пожалуй, этому счастливому случаю я главным образом и обязан тем, что мне сравнительно без больших усилий удалось выяснить строение кофеина и его гомологов, насколько это вообще возможно существующими средствами.

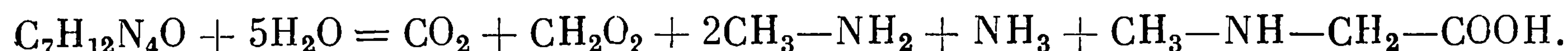
Как почти при всех аналитических исследованиях, и в данном случае не удалось с самого начала придерживаться одного определенного плана. По мере накопления фактов, как это часто бывает, приходилось изменять ход анализа, о чем свидетельствуют результаты, опубликованные в ряде предварительных сообщений. Сейчас, когда главная цель достигнута, можно с полным пониманием суммировать эти результаты. Это, в сущности, и является целью настоящего сообщения, в котором читатель найдет мало новых

теоретических обобщений, но зато ознакомится подробно с наблюдениями и новыми фактами.

История кофеина, если говорить о его открытии и элементарном анализе, ведет свое начало от работ Штенхауза [1] и Рохледера [2].

Первый из них получил путем окисления азотной кислотой нитротеин или холестрофан, который был в дальнейшем назван диметилпарабановой кислотой; далее этот автор наблюдал при той же реакции образование вещества, которое давало с аммиаком пурпурное окрашивание, аналогично мурексиду. Второй исследователь изучал взаимодействие этого основания с влажным хлором и открыл при этом хлоркофеин, а также интересное соединение — амалиновую кислоту, обратив внимание на ее сходство с аллоксантином; позже Штрекер установил, что эта кислота является метильным производным аллоксантина. Наблюдение Рохледера послужило четким указанием на связь кофеина с мочевой кислотой и легло в основу моих дальнейших исследований.

Несколько меньшее значение имеют более поздние опыты Штрекера [3] О. Шульцена [4], а также Штрекера и Розенгартена [5], касающиеся расщепления кофеина под действием щелочей. По данным этих авторов, при этом сначала происходит в результате присоединения воды и отщепления углекислоты образование нового основания — кофеидина, $C_7H_{12}N_4O$, которое при дальнейшем воздействии щелочи полностью разлагается на углекислоту, муравьиную кислоту, аммиак, метиламин и саркозин:



$$C_7H_{12}N_4O + 5H_2O = CO_2 + CH_2O_2 + 2CH_3{-}NH_2 + NH_3 + CH_3{-}NH{-}CH_2{-}COOH.$$

Если бы это уравнение реакции было проконтролировано путем количественного определения его продуктов (что не было сделано), то можно было бы сразу сделать ценный вывод, что в кофеине содержится остаток аммиака и три остатка метиламина. Несравненно большей оказалась заслуга Штрекера в изучении трех других, близких кофеину оснований. В своем превосходном сообщении [6] о соотношениях между гуанином, ксантином и т. д. он показал возможность превращения теобромина в кофеин, гуанина в ксантин, а также разложение гуанина на углекислоту, холестрофан и гуанидин.

Он выявил далее сходство ксантина с теобромином и пытался, однако, тщетно доказать предполагаемую их гомологию.

Таким образом, я упомянул все важнейшие факты, которыми я располагал к началу своей работы.

Сколь мало они дают для отчетливого представления о строении рассматриваемых оснований – можно понять, если учесть то большое число и разнообразие рациональных формул кофеина, которое можно построить исходя из этих фактов. Приводить здесь эти формулы не представляется целесо-

---

[1] Ann., 1843, **45**, 366; **46**, 227.
[2] Ann., 1849, **69**, 120; **71**, 1; Jahresber. Chem., 1850, 434.
[3] Ann. 1862, **123**, 360.
[4] Z. Chem., 1867, 614.
[5] Ann. 1871, **157**, 1.
[6] Ann., 1861, **118**, 151.

образным. Я упомяну лишь одну из них, предложенную Медикусом [7], не потому, что она получила подтверждение в моих экспериментах, а лишь потому, что привела к правильным представлениям, которые я не упускал из виду на протяжении всей своей работы. Я подразумеваю при этом, что кофеин и его гомологи, подобно мочевой кислоте, содержат готовое аллоксановое ядро.

Одновременно со мной изучением кофеина и теобромина начал заниматься Мали [8] со своими учениками. То малое из их результатов, что я сумел использовать, будет упомянуто далее.

Приводимая ниже экспериментальная часть данного сообщения содержит следующие разделы:

1. Пересмотр опытов Рохледера по расщеплению кофеина хлором.
2. Описание всех простых производных кофеина: хлор-, бром-, амино-, этокси-, окси- и диэтоксиоксикофеина.
3. Распад диэтоксиоксикофеина.
4. Теобромин.
5. Ксантин.

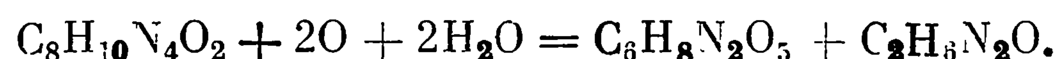
В заключение приводятся теоретические соображения о строении перечисленных оснований и продуктов их расщепления.

РАЗЛОЖЕНИЕ КОФЕИНА СОЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ И ХЛОРНОВАТОКИСЛЫМ КАЛИЕМ

По данным Рохледера [9], кофеин под действием хлора в водном растворе должен распадаться на амалиновую кислоту (тетраметилаллоксантин), хлористый циан и метиламин.

Действительно, если придерживаться методики Рохледера, образуются эти соединения. Однако все эти три вещества являются продуктами вторичной реакции.

При мягком окислении кофеина газообразным хлором или, еще лучше, соляной кислотой и хлорноватокислым калием он разлагается главным образом на диметилаллоксан и монометилмочевину в соответствии со следующим уравнением.

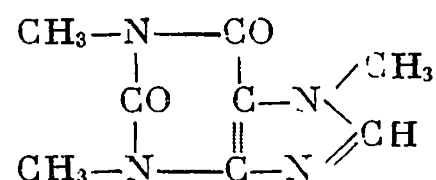


$$C_8H_{10}N_4O_2 + 2O + 2H_2O = C_6H_8N_2O_5 + C_2H_6N_2O.$$

Описание этого опыта, содержащегося в одном из предварительных сообщений [10], я привожу здесь без изменений.

К раствору, состоящему из 15 частей кофеина в 20 частях соляной кислоты (удельный вес 1,19) и 45 частей воды, при температуре около 50° добавляют

[7] Ann., 1875, 175, 250:



[8] Monatsh. Chem., 1881, 1882.

[9] Ann., 1849, 71, 9.

[10] Ber. chem. Ges., 1881, 14, 1912.

небольшими порциями хлорноватокислый калий. Через некоторое время выпадает густой осадок хлоркофеина. Продолжая нагревание на водяной бане, при частом встряхивании добавляют хлористый калий до просветления раствора. Эта операция длится 1—2 ч, причем расходуется около 7 частей хлористого калия.

Из этого раствора диметилаллоксан прямо не выпадает. Если раствор выпаривать, то наблюдается описанное Рохледером явление — возникает резкий запах (по-видимому, хлористого циана) и выпадает небольшое количество амалиновой кислоты.

Последняя образуется, несомненно, из присутствовавшего в растворе диметилаллоксана аналогично наблюдавшемуся Вёлером и Либихом [11] образованию аллоксантина при нагревании аллоксана с соляной кислотой.

Описанное превращение происходит еще легче при воздействии сероводорода; эту реакцию используют чаще всего для получения амалиновой кислоты из диметилаллоксана. Для этого раствор соляной кислоты разводят равным объемом воды, удаляют избыток хлора осторожным добавлением сернистой кислоты и сероводорода до насыщения.

При этом тотчас же образуется амалиновая кислота, которая выпадает в смеси с серой в виде плотного кристаллического осадка. Последний отфильтровывают и растворяют кислоту кипячением с большим количеством воды.

После охлаждения амалиновая кислота выпадает в виде чистых белых мелких призм. При правильном проведении опыта выход чистого продукта составляет 60% от теоретического.

Путем мягкого окисления азотной кислотой из амалиновой кислоты получают диметилаллоксан; последний остается после выпаривания в виде сиропа, который дает все реакции на аллоксан. Прошлой зимой при повторении описанного опыта я наблюдал, как после добавления небольшого количества воды при более низкой температуре из этого сиропа выпадают кристаллы диметилаллоксана. В описании диметилаллоксана, которое я готовил для данного сообщения, меня опередили Мали и Андреаш [12]. Эти исследователи повторили опыт по разложению кофеина хлором при описанных мной условиях и использовали его для выделения диметилаллоксана путем непосредственного осаждения с помощью эфира. Мне представляется, что описанное мной выше превращение диметилаллоксана в почти нерастворимую амалиновую кислоту с ее последующим окислением имеет определенные преимущества, хотя бы потому, что дает лучший выход.

По Рохледеру, при энергичном окислении амалиновой кислоты с помощью азотной можно получить холестрофан. Само собой разумеется, что диметилаллоксан ведет себя таким же образом. Это превращение удается значительно легче при применении хромовой кислоты с использованием условий, аналогичных описанным Мали и Хинтереггером для окисления кофеина. Если нагреть одну часть диметилаллоксана с 0,8 части $K_2Cr_2O_7$, 1 частью концентри-

---

[11] Ann., 1838, 26, 307.
[12] Monatsh. Chem., 1882, 92.

рованной серной кислоты и 10 частями воды в колбе с обратным холодильником, то через 1—1,5 ч реакция заканчивается, и после охлаждения выпадает большое количество холестрофана.

0,2233 г дают 0,3466 CO_2 и 0,087 H_2O.

Вычислено: C 42,33; H 4,32.
Найдено: C 42,25; H 4,22.

Выход составляет около 65% теоретического.

В растворе, обработанном сероводородом, наряду с диметилаллоксаном, образовавшимся из кофеина, находится и монометилмочевина. Чтобы получить последнюю, жидкость нейтрализуют свинцовыми белилами и выпаривают фильтрат на водяной бане в условиях пониженного давления. Мочевина извлекается из осадка спиртом, а после выпаривания спирта остается в смеси с солянокислым метиламином в виде сиропа.

Если к последнему добавить холодной прокипяченной азотной кислоты, то нитрат мочевины выпадает в виде плотного кристаллического осадка, который следует отмыть охлажденным спиртом. Очищенная кристаллическая соль получается в следующих количествах:

0,2107 г дают 61,2 куб. см азота при 24° и 719 мм

$C_2H_6N_2O \cdot HNO_3$. Вычислено: N 30,65.
Найдено: N 30,75.

К нитрату добавляют баритовую воду, избыток барита осаждают углекислотой, фильтрат выпаривают и осадок растворяют с помощью абсолютного спирта. После добавления эфира мочевина выпадает в виде бесцветных призм, имеющих температуру плавления 102°.

Анализ дает следующие величины: 0,1672 г дают 0,1995 CO_2 и 0,122 H_2O

$C_2H_6N_2O$. Вычислено: C 32,43; H 8,1.
Найдено: C 32,54; H 8,1.

Ее количество, однако, обычно бывает несколько большим, так как количественное отделение нитрата не удается.

Описанное разложение кофеина хлором, которое, как я покажу далее, осуществимо и в отношении теобромина и ксантина, аналогично расщеплению мочевой кислоты на аллоксан и мочевину, что позволяет думать о близком родстве этих двух веществ между собой.

Ниже я, однако, укажу на принципиальное отличие мочевой кислоты от кофеина и его гомологов.

ПРОИЗВОДНЫЕ КОФЕИНА

Как это было обнаружено еще Рохледером, один атом водорода в кофеине можно заместить хлором. Позже соответствующее хлоркофеину бромистое соединение получил О. Шульцен.

Нагревая оба эти соединения со спиртовым аммиаком, можно получить аминокофеин, а при кипячении их со спиртовым раствором KOH — этокси-

кофеин. При нагревании последнего с соляной кислотой он разлагается на хлорэтил и оксикофеин, который в свою очередь превращается при обработке бромом и спиртом в диэтоксиоксикофеин.

Хлоркофеин

Это соединение было получено Рохледером [13] путем воздействия газообразным хлором на суспендированный в воде кофеин. Оно образуется, кроме того, в качестве первого продукта при постепенном добавлении бертолетовой соли к нагретому до 50° раствору кофеина в соляной кислоте.

Однако ни тот ни другой методы не пригодны для получения хлоркофеина, так как в присутствии воды и избытка хлора он претерпевает описанные выше превращения.

Метод получения хлоркофеина оказывается более надежным при использовании сухого хлора.

Если над хорошо высушенным тонко измельченным кофеином, нанесенным в виде тонкого слоя на дно стеклянного сосуда, пропустить ток сухого газообразного хлора, то уже на холоду начинается заметное образование соляной кислоты, и температура повышается до 30—40°.

Если по окончании реакции еще раз измельчить спекшуюся в глыбки массу и нагреть ее в масляной бане до 75—80°, а затем снова пропустить хлор, образование соляной кислоты прекращается [14].

Слегка окрашенный неочищенный продукт заливают сернистой кислотой (концентрированный раствор) для удаления хлора, а затем растворяют в горячей концентрированной соляной кислоте.

После добавления воды большая часть хлоркофеина выпадает в виде белых кристаллов; неизмененный же кофеин остается в растворе. Вторую кристаллизацию производят путем выпаривания соляной кислоты и повторной обработки водой.

Для полной очистки продукт перекристаллизовывают из кипящей воды.

Как установил Рохледер, хлоркофеин имеет следующий состав: $C_8H_9N_4O_2Cl$.

Я установил до сих пор не определенную точку плавления. Она равна 188°.

Вещество легко растворяется в сильных кислотах, но при добавлении воды в неизмененном виде выпадает в осадок. В холодной воде и эфире хлоркофеин плохо растворим; он лучше растворяется в кипящей воде, а еще лучше — в горячем спирте.

Под действием водорода в момент выделения это вещество в кислом растворе снова превращается в кофеин.

[13] Jahresber. Chem., 1850, 435.

[14] В сотрудничестве с Реезе мне впоследствии удалось найти более удобный метод получения хлоркофеина: 1 часть сухого кофеина растворяют в 6—7 частях хлороформа и пропускают в кипящую жидкость сухой хлор до тех пор, пока появившийся в начале осадок солянокислого кофеина снова не перейдет в раствор. После выпаривания хлороформа остается слабо окрашенный продукт, который для очистки кипятят с водой. Выход — количественный.

Если растворить хлоркофеин в 20%-ной горячей соляной кислоте и при встряхивании добавить небольшое количество цинковой пыли, то произойдет восстановление; его можно считать законченным, когда добавление воды не вызывает дальнейшего осаждения.

Чтобы выделить кофеин, указанный раствор испаряют на водяной бане и осаждают цинк аммиаком и сернистым аммонием.

При охлаждении сильно концентрированного фильтрата плохо растворимое основание выпадает полностью в виде тонких кристаллических игл, точка плавления которых оказалась равной 232°.

Этот простой и удобный способ получения кофеина из его хлористого соединения аналогичен описанному Мали и Хинтереггером [15] восстановлению бромкофеина путем простого кипячения с цинковой пылью.

Я использовал этот опыт для превращения в кофеин оксикофеина, из которого под влиянием пятихлористого фосфора образуется хлоркофеин, что будет описано ниже.

В заключение я упомяну о третьем способе образования хлоркофеина, который ясен из сказанного выше.

Если постепенно нагревать сухой кофеин с тройным объемом пятихлористого фосфора в масляной бане до 150—160° до тех пор, пока не будет отогнан весь пятихлористый фосфор, то останется осадок, состоящий главным образом из хлоркофеина.

Бромкофеин

Это соединение было впервые получено О. Шульценом [16] путем нагревания кофеина и брома в водяной бане.

Метод этот дает, однако, малый выход, что объясняется низкой температурой и трудностью избавления от избытка брома.

Мне удавалось получать это соединение в больших количествах, пользуясь следующим методом.

10 частей хорошо высушенного кофеина постепенно при встряхивании вносили в 50 частей холодного сухого брома, при этом возникал темно-красный продукт присоединения брома, о котором упоминал еще Шульцен.

После 12-часового воздействия бром отгоняли на водяной бане, а осадок нагревали на масляной бане до 150°, до тех пор пока не прекращалось образование бромистоводородной кислоты.

Оставшуюся плотную красную массу заливали холодным концентрированным раствором сернистой кислоты и направляли в охлажденную жидкость мощную струю сернистого газа при частом встряхивании. Цель этой операции состояла в том, чтобы разрушить содержащийся в полученной массе побочный продукт.

Чтобы усилить воздействие восстановителя, полученную массу по возможности измельчали, а жидкость нагревали до полного обесцвечивания.

---

[15] Monatsh. Chem., 1882, 91.
[16] Z. Chem., 1867, 614.

Необходимо следить, чтобы сернистая кислота была в избытке; этот избыток препятствует окисляющему действию брома и воды при высокой температуре. При этом методе большая часть бромкофеина остается в виде белого кристаллического осадка. Находящийся в растворе остаток получают из фильтрата путем осаждения водой.

С помощью этого метода из 50 частей кофеина, как правило, получают 56—58 частей бромистого соединения, что составляет 80% теоретического выхода.

Этот неочищенный продукт можно использовать для получения всех описанных ниже веществ. Для полной очистки лучше всего воспользоваться растворением его в горячей концентрированной соляной кислоте и последующим осаждением водой.

Это соединение имеет состав, установленный Шульценом, который я указывал в первом сообщении.

Для большей уверенности Мали и Хинтереггер впоследствии еще раз провели полный анализ этого соединения.

Бромкофеин плавится при 206°. Он плохо растворим в кипящей воде и спирте. Лучше всего он растворяется в концентрированной соляной или ледяной уксусной кислоте. С хлорной водой он дает известную кофеиновую реакцию.

Бромкофеин легко вступает в реакцию с аммиаком и калием и при соответствующих условиях превращается в амино- и этоксикофеин соответственно.

Аминокофеин

Если две части бромистого соединения в течение 6—8 ч нагревать с 20 частями концентрированного спиртового раствора аммиака при 130°, то реакция идет до конца и после охлаждения в сосуде выпадают кристаллы аминокофеина в виде тонких игл.

Их отфильтровывают, промывают водой для удаления бромистого аммония и перекристаллизовывают из горячей уксусной кислоты.

Анализ препарата, высушенного при 100°, дает следующие величины: 0,1541 г дают 46,5 куб. см азота при 11° и 712 мм; 0,1609 г дают 0,2708 CO_2 и 0,0809 H_2O.

$C_8H_9N_4O_2—NH_2$. Вычислено: C 45,9; H 5,3; N 33,5.
Найдено: C 45,9; H 5,6; N 33,7.

Аминокофеин очень плохо растворим в воде и спирте. Легче он переходит в концентрированную уксусную кислоту.

Плавится он лишь при 360°, превращаясь в слегка коричневую жидкость, а при более сильном нагревании возгоняется почти не разлагаясь.

Удивительно, что, несмотря на присутствие аминогруппы, это соединение обладает менее выраженными основными свойствами по сравнению с кофеином. Оно хорошо растворяется в концентрированной горячей соляной кислоте и, подобно хлор- и бромкофеину, легко осаждается из нее водой.

Аминокофеин образуется в небольшом количестве при длительном кипячении бромкофеина с избытком цианистого кали в разбавленном спиртовом растворе.

Этоксикофеин

При кипячении бромкофеина в водном растворе КОН происходит медленное его растворение и полное разложение с образованием легкорастворимого подробно не изученного продукта. При этом, как это ни удивительно, не обнаруживается никаких следов оксикофеина.

Проще осуществляется воздействие спиртового раствора КОН, при котором бром замещается этоксилом.

Для получения этоксикофеина 30 г тонко измельченного бромистого соединения нагревают с 200 г 10%-ного спиртового раствора КОН до кипения. Через 15—20 мин бромкофеин исчезает, и вместо него появляется осадок бромистого калия. Путем быстрого охлаждения из горячего профильтрованного раствора осаждают этоксикофеин, который выпадает главным образом в виде бесцветных игл; осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством холодного спирта.

Чтобы из маточного раствора получить оставшуюся там часть вещества, осторожно добавляют соляную кислоту и раствор выпаривают.

После промывания осадка холодной водой этоксикофеин остается в виде светло-коричневой кристаллической массы.

Если речь идет о получении оксикофеина, который будет описан далее, то можно прибегнуть к выпариванию указанного маточного раствора с избытком соляной кислоты.

Для полной очистки производят перекристаллизацию этоксикофеина из горячего спирта или кипящей воды.

Для анализа препарат высушивали при 100°.

0,2501 г дают 0,4653 CO_2 и 0,1367 H_2O; 0,2369 г дают 51 куб. см азота при 10° и 710 мм.

$C_8H_9N_4O_2$—OC_2H_5. Вычислено: C 50,41; H 5,9; N 23,53.
Найдено: C 50,07; H 6,07; N 24,06.

Этоксикофеин плавится при 140° и возгоняется при более высокой температуре, почти не разлагаясь.

В холодном спирте и эфире он растворяется плохо, в горячем спирте — хорошо. В кипящей воде он растворяется в заметном количестве, но при быстром охлаждении выпадает в виде мелких маслянистых капель, которые сразу же затвердевают, образуя конгломерат из белых игл.

Это соединение сохраняет основные свойства; оно растворяется в разбавленной соляной кислоте в значительном количестве и осаждается из нее щелочами.

При нагревании солянокислого раствора этоксикофеин разлагается легко и быстро с образованием хлорэтила и оксикофеина: $C_8H_9N_4O_2 - OC_2H_5 + HCl = C_2H_5Cl + C_8H_9N_4O_2 - OH$.

Оксикофеин

Если нагреть этоксикофеин с 4—5-кратным количеством 10%-ной соляной кислоты, то он сначала растворится.

При 80—90° внезапно начинается активное образование хлористого этила, через некоторое время — выпадение кристаллов в виде тонких белых игл.

Как только газообразование прекратится, можно приступить к охлаждению и фильтрованию. Быстрым выпариванием из маточного раствора производят повторную кристаллизацию.

Степень чистоты полученного продукта зависит от качества примененного этоксисоединения. Если последнее было окрашено, то и полученный оксикофеин сохраняет до некоторой степени желтое окрашивание, которое можно устранить, растворив неочищенный продукт в горячей концентрированной соляной кислоте с последующим осаждением водой. Выход — вполне удовлетворительный.

Из 300 г неочищенного бромкофеина было получено около 180 г оксисоединения, что соответствует 75% теоретического выхода. Для анализа вещество было перекристаллизовано из горячей воды и высушено при 110°.

0,2203 г дают 0,3685 и 0,1021 H_2O; 0,2242 г дают 54 куб. см азота при 11° и 712 мм.

$C_8H_9N_4O_2$—OH. Вычислено: C 45,71; H 4,76; N 26,66.
Найдено: C 45,62; H 5,14; N 26,76.

Оксикофеин плавится при температуре около 345°, однако при той же температуре в значительной степени и возгоняется.

В спирте, эфире и холодной воде он растворяется очень плохо, в горячей воде — несколько лучше, кристаллизуясь из нее в виде белых спутанных игольчатых кристаллов. При обработке сильными минеральными кислотами вещество легко растворяется, но осаждается из раствора водой.

Соли оксикофеина. Оксикофеин отличается от кофеина выраженными кислыми свойствами.

Он легко растворяется в аммиаке. Со щелочами, окисями щелочноземельных металлов и серебром образует непрочные соли.

Натриевая соль, высушенная на воздухе, имеет следующий состав: $C_8H_9N_4O_3Na + 3H_2O$.

При растворении оксикофеина в небольшом количестве чистой NaOH (свежеприготовленной из металла) он выпадает в осадок под действием спирта в виде тонких спутанных игольчатых кристаллов.

0,4115 г высушенной на воздухе соли дают 0,102 г Na_2SO_4.

$C_8H_9N_4O_3Na + 3H_2O$. Вычислено: Na 8,05.
Найдено: Na 7,9.

Кристаллизационную воду можно полностью удалить путем длительного нагревания при 180°.

0,4208 г теряют при 180°, 0,0778 воды и дают затем 0,1065 Na_2SO_4.

Вычислено: кристаллизационная вода 18,88; Na 8,05.
Получено: кристаллизационная вода 18,5; Na 8,19.

Эта соль исключительно хорошо растворяется в воде; она плохо растворима в концентрированном растворе NaOH. Водный раствор этой соли при добавлении азотнокислого серебра на холоду остается прозрачным. При нагревании же образуется сначала хлопьевидный, а при дальнейшем кипячении зернистый осадок серебряной соли.

При длительном кипячении с концентрированной NaOH соль разлагается с образованием аммиака и метиламина.

Аналогичными свойствами обладает бариевая соль, $(C_8H_9N_4O_3)_2Ba + 3H_2O$; эту соль легче всего получить путем растворения оксикофеина в теплой баритовой воде, осаждения избытка барита угольной кислотой с последующим выпариванием фильтрата на водяной бане.

Из сильно концентрированного раствора при стоянии на холоду выпадают скопления характерных кристаллов, состоящие из очень мелких призм.

Полученный осадок отфильтровывали, промывали спиртом и высушивали в вакууме для анализа.

Кристаллизационную воду можно полностью удалить путем длительного нагревания при 150°.

0,3825 г теряют при 150° 0,0330 H_2O и дают 0,1477 $BaSO_4$.

$C_{16}H_{18}N_8O_6Ba + 3H_2O$. Вычислено: кристаллизационная вода 8,86; Ba 22,49.
Найдено: кристаллизационная вода 8,63; Ba 22,73.

Серебряная соль не растворяется в воде. Ее легче всего получить, если к аммиачному раствору оксикофеина добавить избыток аммиачного раствора серебра и нагреть до кипения.

После исчезновения большей части аммиака выпадает соединение серебра в виде очень тонких спутанных игл.

Превращение оксикофеина в этоксикофеин. Если высушенную при 110° серебряную соль в течение 12 ч нагревать при 100° с расчетным количеством иодистого этила (в закрытом сосуде), то происходит полное превращение с образованием иодистого серебра и этоксикофеина.

Для выделения последнего содержимое сосуда кипятят со спиртом и перекристаллизовывают в горячей воде осадок, остающийся после выпаривания раствора. Полученный продукт имеет точку плавления 140° и состав, характерный для этоксисоединения.

0,1359 г дают 29 куб. см азота при 12° и 716 мм.

Вычислено: N 23,5.
Найдено: N 23,9.

Превращение оксикофеина в хлоркофеин. Если две части оксисоединения нагреть до кипения с четырьмя частями хлорокиси фосфора и тремя частями

пятихлористого фосфора, то вещество переходит в раствор при активном образовании соляной кислоты; при этом остается небольшое количество желтого продукта.

После выпаривания фильтрата на водяной бане остается кристаллический осадок, который промывают холодной водой и перекристаллизовывают из кипящей воды.

Полученные таким образом кристаллы в виде бесцветных игл имеют точку плавления 188° и обладают всеми остальными свойствами хлоркофеина, который описанным выше методом может быть затем превращен в кофеин.

Оксикофеин отличается удивительной устойчивостью по отношению к концентрированной соляной и серной кислотам, однако он значительно легче кофеина поддается действию окислителей.

Концентрированная азотная кислота разлагает оксикофеин уже на холоду. Точно так же хлор и бром действуют на него даже в сильно разведенном водном растворе.

Получаемые в последнем случае продукты могут быть различными в зависимости от внешних условий.

Если воздействовать на не очень концентрированный солянокислый раствор оксисоединения бертолетовой солью, то расщепление протекает так же, как и у кофеина.

В качестве главного продукта образуется диметилаллоксан, наряду с небольшим количеством апокофеина.

Если же пропускать газообразный хлор в концентрированный, сильно охлажденный солянокислый раствор оксикофеина, а затем производить выпаривание на водяной бане, то, как это будет более подробно описано далее, аллоксана вовсе не образуется, а получается смесь апо- и гипокофеина.

При всех этих видах разложения первым продуктом, по всей вероятности, служит соединение оксикофеина с галогеном, которое в отсутствие воды отличается стойкостью и потому может быть легко выделено.

Так, например, если внести тонко измельченный, высушенный оксикофеин при непрерывном встряхивании в 25-кратное количество сильно охлажденного, абсолютно сухого брома, а затем как можно быстрее выпарить на водяной бане, причем вследствие вторичной реакции удаляется некоторое количество бромистого водорода, то останется красная масса бромпроизводного.

Этот продукт значительно менее стоек, нежели бромистое соединение кофеина; если последнее превращается в кофеин лишь под действием щелочей или сернистой кислоты, то первое полностью разлагается при добавлении воды на холоду с образованием легкорастворимых продуктов.

По всей вероятности, этот продукт присоединения брома имеет состав $C_8H_9N_4O_2OHBr_2$, так как при соприкосновении со спиртом он превращается в хорошо кристаллизующееся не содержащее брома соединение состава $C_{12}H_{20}N_4O_5$, которое может быть получено из оксикофеина путем добавления двух этоксилов.

Я назвал его диэтоксиоксикофеин.

Диэтоксиоксикофеин

Если упомянутое выше бромистое соединение оксикофеина залить десятикратным количеством холодного спирта, то оно при встряхивании быстро переходит в раствор и одновременно из жидкости выделяется большое количество кристаллов.

Значительно проще и в большем количестве это же соединение можно получить одновременным воздействием брома и спирта на оксикофеин.

С этой целью суспендируют 10 г тонкоизмельченного оксисоединения в 50 г по возможности обезвоженного спирта, охлаждают в смеси льда с солью и добавляют 12—15 г чистого брома.

При встряхивании и слабом нагревании образуется прозрачный раствор, из которого через несколько мгновений выпадает плотный кристаллический осадок диэтоксиоксикофеина.

Полученный продукт отфильтровывают и промывают до обесцвечивания сначала холодным спиртом, а затем эфиром. При правильном проведении операции получается совершенно чистый продукт с почти количественным выходом. На десять частей оксикофеина приходится в среднем 12,5 частей эфира.

Спиртовый маточный раствор может быть превращен путем выпаривания с соляной кислотой в гипокофеин.

Образование диэтоксиоксикофеина происходит следующим образом:



$$C_8H_{10}N_4O_3 + 2C_2H_6O + 2Br = 2HBr + C_8H_{10}N_4O_3(OC_2H_5)_2.$$

Для приводимого ниже анализа были использованы различные препараты после однократной и двукратной перекристаллизации из горячего спирта, высушенные либо в вакууме, либо при 100°.

1. 0,1947 г дают 0,3426 CO_2 и 0,1137 H_2O.

2. 0,2139 г дают 0,3755 CO_2 и 0,1320 H_2O. 0,1841 г дают 30,5 куб. см азота при 13° и 723 мм.

3. 0,250 г дают 0,4405 CO_2 и 0,154 H_2O. 0,198 г дают 32,5 куб. см. азота при 5° и 718 мм.

4. 0,2015 г дают 0,3559 CO_2 и 0,1212 H_2O.

5. 0,2545 г дают 0,445 CO_2 и 0,155 H_2O.

	Рассчитано для $C_{12}H_{20}N_4O_5$:	Получено				
		1	2	3	4	5
C	48,0	47,99	47,9	48,03	48,17	47,68
H	6,66	6,49	6,7	6,84	6,67	6,76
N	18,67	—	18,6	18,9	—	—

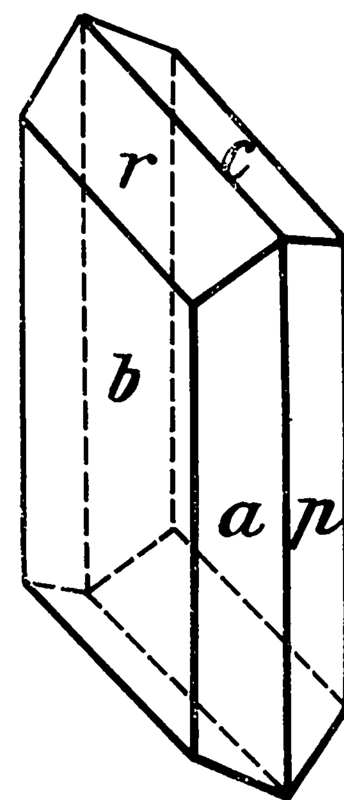
Полученное соединение хорошо растворимо в горячем спирте, но плохо растворяется в холодном спирте, воде и эфире.

Оно кристаллизуется в виде бесцветных призм; согласно измерениям, произведенным Хаусхофером [17], которому я обязан приводимым здесь ри-

[17] Точное описание кристалла см.: *Groths*.— Z. Kristallogr.

сунком кристалла, кристаллы диэтоксиоксикофеина относятся к трехклинной системе; они образуют комбинации: $\infty \bar{P} \infty$ (*a*), $\infty \breve{P} \infty$ (*b*), OP (*c*), $\infty P'$ (*p*), $'\breve{P}_{,} \infty$ (*r*) и в большинстве своем представляют собой пластинки типа *b*.

Это соединение плавится с разложением в интервале температур от 195 до 205°. При более высокой температуре образуется газ с резким запахом. Диэтоксиоксикофеин легко растворяется в щелочах и осаждается из них в неизменном виде с помощью уксусной кислоты. При длительном кипячении со щелочами, он, однако, полностью разлагается с образованием метиламина и аммиака.



Диэтоксиоксикофеин отличается от оксикофеина главным образом своим отношением к галогенам и кислотам.

При взаимодействии с первыми не образуется никаких следов диметилаллоксана; под влиянием последних он расщепляется даже при сильном разведении и в зависимости от условий превращается в одно из описываемых ниже соединений — апокофеин, гипокофеин или кафуровую кислоту.

Совершенно аналогично ведет себя диметоксиоксикофеин.

Диметоксиоксикофеин

Если упоминавшееся выше бромистое соединение оксикофеина растворить в 4—5 частях холодного метилового спирта и затем добавить чистый эфир до слабого помутнения жидкости, то при длительном стоянии выпадут прекрасно сформированные кристаллы.

Само собой разумеется, что это же соединение можно получить непосредственно путем бромирования оксикофеина, суспендированного в метиловом спирте.

Для анализа вещество перекристаллизовывали из горячей воды и высушивали при 100°.

1. 0,2717 г дают 0,4405 CO_2 и 0,1477 H_2O; 0,2447 г дают 44 куб. см азота при 4° и 705 мм.

2. 0,1626 г дают 29,5 куб. см азота при 4° и 705 мм.

$C_{10}H_{16}N_4O_5$.	Вычислено:	C 44,12;	H 5,88;	N 20,6.
	Найдено:	C 44,22;	H 6,04;	N 20,47.
		—	—	N 20,4.

Диметоксиоксикофеин плавится при 178—179°, а при более высокой температуре разлагается с образованием паров, обладающих резким запахом. В воде и в спирте он при нагревании очень хорошо растворяется, а на холоду с трудом.

Под действием кислот диметоксиоксикофеин расщепляется подобно этильному соединению.

Аллокофеин

Этим термином я обозначаю соединение состава $C_8H_9N_3O_5$, которое иногда образуется в качестве побочного продукта при получении диэтоксиоксикофеина. Больше всего его образуется при бромировании оксикофеина не в абсолютном, а в 92%-ном спирте.

В этом случае небольшое количество этого соединения присутствует в неочищенном диэтоксиоксикофеине, и при выпаривании со спиртом оно остается в виде порошка, напоминающего песок.

В несколько большем количестве это вещество получается при выпаривании бромсодержащего спиртового маточного раствора.

Очистка аллокофеина упрощается благодаря его плохой растворимости в спирте. Для анализа его получали путем перекристаллизации из длительно кипящего спирта и высушивали при 105°.

1. 0,3424 г дают 0,5311 CO_2 и 0,1236 H_2O; 0,151 г дают 25 куб. см азота при 19° и 741 мм.

2. 0,2093 г дают 0,323 CO_2 и 0,0822 H_2O; 0,3086 г дают 52,2 куб. см азота при 24° и 737 мм.

3. 0,3184 г дают 0,1199 H_2O

$C_8H_9N_3O_5$. Вычислено:	C 42,29;	H 3,97;	N 18,5.
Найдено:	C 42,29;	H 4,01;	N 18,54.
	C 42,1;	H 4,35;	N 18,38.
	—	H 4,18	—

Это вещество плавится при 198°; оно почти не растворяется в воде и с трудом растворяется даже в кипящем спирте. При кипячении с концентрированной соляной кислотой оно медленно переходит в раствор и полностью разлагается при выпаривании с образованием легкорастворимых продуктов.

О строении этого своеобразного соединения, которое, к сожалению, имеется у меня лишь в небольшом количестве, я до сих пор не сумел получить никакого представления и потому дальше о нем не упоминаю.

Образование аллокофеина из оксикофеина происходит, по-видимому, следующим образом:



$$C_8H_{10}N_4O_3 + O + H_2O = C_8H_9N_3O_5 + NH_3.$$

РАСЩЕПЛЕНИЕ ДИЭТОКСИОКСИКОФЕИНА

Как упоминалось выше, диэтоксиоксикофеин, подобно метильному производному, легко вступает во взаимодействие с теплой соляной кислотой и превращается в те же продукты — апо- и гипокофеин.

Оба соединения образуются, как правило, одновременно и независимо друг от друга, количественное же соотношение в значительной мере зависит от концентрации соляной кислоты и способа нагревания.

Апокофеин, $C_7H_7N_3O_5$

Для получения чистого вещества выпаривают как можно быстрее до $^1/_3$ первоначального объема всего 5 г диэтоксиоксикофеина с четырехкратным количеством 20%-ной соляной кислоты на водяной бане, лучше всего в платиновой чашке при перемешивании.

При этом диэтоксисоединение легко переходит в раствор, а при выпаривании улетучивается некоторое количество углекислоты, образующейся в результате вторичной реакции.

При добавлении к сиропообразному осадку небольшого количества холодной воды большая часть апокофеина выпадает в виде белой смолистой массы, которая при длительном стоянии, особенно при перемешивании, застывает. Кристаллизация значительно ускоряется, если добавить некоторое количество твердого вещества.

После удаления маточного раствора неочищенный продукт растворяют в таком количестве теплой воды, чтобы при остывании в условиях комнатной температуры в жидкости не появлялось маслянистого помутнения.

При длительном стоянии из такого раствора выпадают бесцветные кристаллы апокофеина, которые при аналогичной повторной перекристаллизации совершенно свободны от примеси гипокофеина и других продуктов.

Для анализа вещество высушивали в вакууме.

1. 0,2058 г дают 0,2976 CO_2 и 0,0648 H_2O; 0,1374 г дают 24 куб. см азота при 6° и 708 мм.

2. 0,2599 г дают 0,3748 CO_2 и 0,0793 H_2O; 0,2033 г дают 36 куб. см азота при 12° и 715 мм.

$C_7H_7N_3O_5$.	Вычислено:	C 39,43;	H 3,3;	N 19,71.
	Найдено:	C 39,39;	H 3,49;	N 19,8.
		C 39,33;	H 3,39;	N 19,8.

Образование апокофеина из диэтоксисоединения происходит следующим образом:



$$C_8H_{10}N_4O_3(OC_2H_5)_2 + 2H_2O = C_7H_7N_3O_5 + CH_3{-}NH_2 + 2C_2H_6O.$$

Апокофеин плавится при 147—148°, а при более высокой температуре приобретает коричневую окраску и разлагается, при этом образуются пары с резким запахом.

Он хорошо растворяется в горячей воде, спирте и хлороформе, но плохо — в холодной воде, бензоле и сероуглероде.

Из водного раствора апокофеин выпадает в виде кристаллов, которые, по данным Хаусхофера, относятся к моноклинной системе [18]. Соотношение осей — а : в : с = 0,8025 : 1 : 0,6976.

Если к холодному раствору апокофеина добавлять баритовую воду, то каждая капля вызывает образование белого осадка, который, однако, при

[18] Более подробные сведения можно найти в кн.: *Groths*.— Z. Kristallogr.

встряхивании снова исчезает. При избытке баритовой воды образуется стойкий осадок карбоната бария.

Разложение диэтоксиоксикофеина соляной кислотой приводит к образованию апокофеина; это до сих пор остается самым простым способом получения данного вещества.

Между тем мне удалось наблюдать прямое образование апокофеина из оксикофеина; из этого со всей отчетливостью вытекает, что обходный путь через диэтоксисоединение имеет лишь относительное практическое преимущество.

Как уже упоминалось, оксикофеин в солянокислом растворе легко разлагается под действием хлора. При более высокой температуре при этом образуется главным образом диметилаллоксан с небольшим количеством апокофеина.

При более низкой температуре диметилаллоксан образуется в значительно меньшем количестве, а главным продуктом оказывается смесь апо- и гипокофеина, о чем свидетельствует описываемый ниже опыт.

Охлажденный до —10° раствор оксикофеина в дымящей соляной кислоте подвергают воздействию газообразного хлора до тех пор, пока не перестанет исчезать запах последнего. Затем избыток хлора удаляют сильным потоком воздуха на холоду и выпаривают раствор на водяной бане до получения сиропа.

После добавления холодной воды выпадает смолистая масса, которая через некоторое время подвергается кристаллическому затвердеванию; полученная масса в высушенном состоянии составляет 80% от взятого в опыт оксикофеина.

Данный продукт представляет собой смесь апо- и гипокофеина, которые из-за их одинаковой растворимости лишь с трудом могут быть разделены путем кристаллизации из воды.

Образование апокофеина происходит следующим образом:



$$C_8H_{10}N_4O_3 + O + H_2O = C_7H_7N_3O_5 + CH_3—NH_2.$$

При кипячении этой смеси с водой до прекращения образования угольной кислоты апокофеин превращается в кафуровую кислоту, и после охлаждения выделяется чистый гипокофеин. Количество последнего столь значительно, что данный метод можно использовать для получения этого соединения.

В качестве третьего способа получения апокофеина я упомяну здесь его непосредственное образование из кофеина при обработке последнего соляной кислотой и бертолетовой солью, о чем сообщали Мали и Андреаш [19].

Эта реакция протекает в несколько этапов, которые легко понять из сказанного выше.

Кафуровая кислота, $C_6H_9N_3O_4$

При кипячении с водой апокофеин легко разлагается с образованием угольной и кафуровой кислот согласно уравнению



$$C_7H_7N_3O_5 + H_2O = CO_2 + C_6H_9N_3O_4.$$

[19] Monatsh. Chem., 1882, 100.

В своих прежних сообщениях я указывал, что при этой реакции одновременно образуется гипокофеин. Как показали Мали и Андреаш [20], это неверно. Просто в моих прежних опытах я употреблял апокофеин, в котором, несмотря на повторную перекристаллизацию из воды, содержалась примесь гипокофеина.

Для получения кафуровой кислоты я всегда использовал диэтоксиоксикофеин.

20 г эфира подвергали быстрому выпариванию с равным (по весу) количеством дымящей соляной кислоты (удельный вес 1,19); выпаривание производили на водяной бане в чашке при перемешивании до консистенции густого сиропа. При добавлении к осадку равного объема теплой воды масса быстро подвергалась кристаллическому затвердеванию. Для полноты кристаллизации ее охлаждали до 0°; через несколько часов массу отфильтровывали и промывали после механического измельчения небольшим количеством холодной воды. Маточный раствор еще раз выпаривали до консистенции сиропа, осадок разбавляли небольшим количеством воды, а затем отфильтровывали кристаллическую массу, образовавшуюся после стояния на холоду в течение нескольких часов.

Второй маточный раствор содержал главным образом солянокислый метиламин.

Полученный таким образом неочищенный апокофеин (который в действительности представлял собой смесь с гипокофеином) растворяли в пяти частях воды и кипятили до тех пор, пока не прекращалось образование углекислоты, которое происходило вначале очень бурно. При количествах 30—40 г эта операция продолжалась 1,5—2 ч.

Из раствора, охлажденного в ледяной воде, при длительном стоянии происходило выпадение большей части гипокофеина в виде хорошо сформированных крупных кристаллов.

Для получения легкорастворимой кафуровой кислоты маточный раствор выпаривали на водяной бане до начала кристаллизации, охлаждали и несколько раз промывали кристаллическую массу холодной водой. При этом кафуровая кислота переходила в раствор, а гипокофеин почти полностью оставался.

Фильтрат еще раз выпаривали и воздействовали на осадок кипящим спиртом. Из этого раствора кислота медленно выпадала в виде хорошо сформировавшихся прозрачных пластинок, которые, однако, быстро теряли свою прозрачность на воздухе.

Для анализа полученное вещество высушивали при 120°.

0,2422 г дают 0,3470 CO_2 и 0,1060 H_2O; 0,1975 г дают 42 куб. см азота при 23° и 717 мм

$C_6H_9N_3O_4$. Вычислено: C 38,5; H 4,81; N 22,46.
Найдено: C 39,07; H 4,86; N 22,57.

---

[20] Monatsh. Chem., 1882, 102.

Кафуровая кислота плавится при температуре от 210 до 220° с разложением и интенсивным пенообразованием.

Она хорошо растворима в воде и плохо растворима в холодном спирте, хлороформе и эфире.

Эта слабая кислота; ее растворимая бариевая соль разлагается даже угольной кислотой. Своеобразно серебряное соединение этой кислоты.

Если растворить кафуровую кислоту в воде и осторожно добавить такое количество аммиака, чтобы жидкость еще сохранила слабокислую реакцию, то при добавлении нитрата серебра через некоторое время выпадают прекрасно сформированные, бесцветные прозрачные пластинки. Формула полученного соединения, высушенного в вакууме, $C_6H_8N_3O_4Ag$.

0,2210 г дают 0,0801 металлического серебра; 0,2551 г дают 0,2243 CO_2 и 0,0686 H_2O.

Вычислено: Ag 36,73; C 24,5; H 2,7.
Найдено: Ag 36,24; C 23,98; H 2,98.

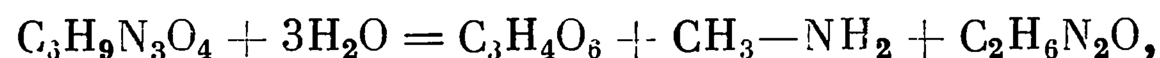
Эта соль плохо растворима в воде; при 110° она сохраняет постоянный вес а при 150° разлагается, приобретая темно-коричневый цвет. При воздействии соляной кислоты, хлора и бромной воды кафуровая кислота при выпаривании на водяной бане не изменяется.

Она, однако, быстро окисляется азотной кислотой, а также хроматом калия и разбавленной серной кислотой. Кипячение с сероводородом, сернистой кислотой и кислым сернистокислым аммонием не изменяет кафуровую кислоту.

Концентрированная иодистоводородная кислота легко взаимодействует с кафуровой кислотой, превращая ее в описываемую далее гидрокафуровую кислоту.

В щелочах и баритовой воде кислота растворяется на холоду, не изменяясь, при нагревании же она разлагается с образованием метиламина.

При нагревании с основным уксуснокислым свинцом кафуровая кислота разлагается на мезоксалевую кислоту, метиламин и метилмочевину:



$$C_3H_9N_3O_4 + 3H_2O = C_3H_4O_6 + CH_3{-}NH_2 + C_2H_6N_2O,$$

как показывает следующий опыт.

Расщепление кафуровой кислоты основным уксуснокислым свинцом. 2 г чистой кислоты растворяют в 100 г воды; добавляют избыток основного уксуснокислого свинца и нагревают до кипения. При этом выпадает густой кристаллический осадок мезоксалевокислого свинца. Отфильтрованную и промытую соль настаивают в течение нескольких часов с небольшим избытком разбавленной серной кислоты при слабом нагревании; отфильтрованный раствор выпаривают на водяной бане при пониженном давлении.

При хранении над серной кислотой в вакуумном колоколе через 1—2 дня образуются призматические кристаллы, которые были высушены на пористой пластинке и еще раз перекристаллизованы из небольшого количества воды. Полученные таким образом кристаллы обладают свойствами мезоксалевой кислоты.

Проба этих кристаллов при нагревании до 110° в капиллярной трубке размягчалась, а при 119—120° полностью расплавлялась с образованием небольшого количества газа.

Водный раствор кафуровой кислоты, почти нейтрализованный аммиаком, давал при взаимодействии с азотнокислым серебром на холоду белый осадок, состоящий из мелких призм; этот осадок быстро отфильтровывали в темноте, промывали водой и спиртом и высушивали в вакууме над серной кислотой.

Высушенная соль разлагается при нагревании с водой, причем выделяется металлическое серебро; она имеет состав мезоксалата серебра.

0,202 г дают 0,1639 AgCl.

$C_3H_2O_6Ag_2$. Вычислено: Ag 61,71.
Найдено: Ag 61,1.

Количество кристаллической мезоксалевой кислоты составляет 50% от первоначального веса кафуровой кислоты, тогда как согласно приведенному выше уравнению разложения оно должно быть равно 73%.

Маточный раствор, отфильтрованный от мезоксалевокислого свинца, содержит образовавшиеся одновременно метиламин и монометилмочевину.

Для обнаружения последних раствор после удаления свинца подвергали дистилляции с использованием сероводорода под пониженным давлением. При выпаривании с соляной кислотой и хлоридом платины этот дистиллят давал характерные шестиугольные пластинки метиламинохлорной платины без октаэдров хлорплатината аммония.

Находящаяся в остатке монометилмочевина при длительном хранении в эксикаторе выпадает в виде призматических кристаллов. Ее количество составляет 0,54 г, тогда как по расчету оно должно было бы составлять 0,8 г.

После растворения в небольшом количестве спирта и последующего осаждения эфиром полученное соединение имело точку плавления 102° и состав монометилмочевины.

0,1864 г дают 0,2205 CO_2 и 0,1367 H_2O; 0,1176 г дают 42 куб. см азота при 24° и 719 мм.

$C_2H_6N_2O$. Вычислено: C 32,43; H 8,10; N 37,84.
Найдено: C 32,26; H 8,14; N 37,82.

Гидрокафуровая кислота, $C_6H_9N_3O_3$

Если растворить кафуровую кислоту в трех-четырехкратном (по весу) количестве холодной дымящей иодистоводородной кислоты, то благодаря выделению свободного иода жидкость быстро становится темно-коричневой.

Для восстановления иода добавляют иодофосфоний и оставляют смесь на несколько часов при комнатной температуре, время от времени ее встряхивая. Затем смесь нагревают на водяной бане до полного обесцвечивания. Далее раствор сильно разводят водой и для удаления иодистоводородной кислоты настаивают сначала со свинцовыми белилами, а затем избытком гидрата окиси свинца; обрабатывая фильтрат сероводородом, полностью удаляют свинец, и раствор выпаривают на водяной бане при пониженном давлении.

При достаточной концентрации после охлаждения раствора гидрокафуровая кислота выпадает в виде бесцветных призматических кристаллов, которые можно легко очистить путем перекристаллизации из горячей воды.

Для проводимого ниже анализа были использованы различные препараты, которые высушивались в вакууме над серной кислотой (1) или путем нагревания до 110° (2, 3).

1. 0,1965 г дают 0,3041 CO_2 и 0,0946 H_2O.
2. 0,1998 г дают 0,3046 CO_2 и 0,0903 H_2O.
3. 0,2117 г дают 0,3230 CO_2 и 0,1002 H_2O; 0,1907 г дают 44,5 куб. см азота при 22° и 715 мм.

$C_6H_9N_3O_3$.	Вычислено:	C 42,1;	H 5,26;	N 24,56.
	Найдено:	C 42,2;	H 53,5	—
		C 41,58;	H 5,02	—
		C 41,61;	H 5,26;	N 24,82.

Гидрокафуровая кислота хорошо растворима в горячей воде и очень плохо — в холодной. При нагревании в капиллярной трубке применявшийся для анализа препарат (I) плавился при температуре 240—248°, а после охлаждения затвердевал при температуре около 235°.

В отличие от апокофеина, кафуровой кислоты и гипокофеина, чистая гидрокафуровая кислота при кипячении с основным уксуснокислым свинцом не дает осадка.

Эта кислота легко вступает во взаимодействие с окислителями. Например, с аммиачным раствором серебра она уже на холоду дает через некоторое время хорошую реакцию серебряного зеркала. Еще быстрее она взаимодействует с газообразным хлором в водном растворе; в этом случае после выпаривания на водяной бане остается чистая кафуровая кислота.

В щелочах и баритовой воде гидрокафуровая кислота растворяется на холоду без изменений. При нагревании же появляется сильный запах метиламина.

Расщепление гидрокафуровой кислоты под действием барита. Если нагреть одну часть кислоты с 5 частями гидрата окиси бария и 20 частями воды, тотчас же появится запах метиламина; в одном из опытов метиламин отделяли и превращали в характерную платиновую соль. Одновременно, как правило, образуется в небольшом количестве нерастворимая баритовая соль, восстанавливающая раствор серебра; она образуется, по-видимому, из примеси гидрокафуровой кислоты.

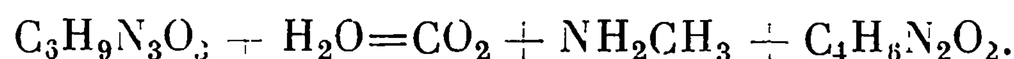
После 15-минутного нагревания раствор фильтруют и осаждают угольной кислотой. Еще раз отфильтрованная жидкость не содержит ни барита, ни гидрокафуровой кислоты, так как она не дает реакции с серной кислотой и аммиачным раствором серебра.

При выпаривании этого раствора выпадают мелкие бесцветные призматические кристаллы с точкой плавления 156°, имеющие состав $C_4H_6N_2O_2$.

0,1825 г дают 0,2836 CO_2 и 0,0757 H_2O; 0,1027 г — 22,3 куб. см азота при 12° и 723 мм

Вычислено: C 42,1; H 5,2; N 24,56.
Найдено: C 42,3; H 4,6; N 24,5.

Это вещество, несомненно, идентично метилгидантоину. Оно образуется из гидрокафуровой кислоты согласно уравнению



$$C_3H_9N_3O_3 + H_2O = CO_2 + NH_2CH_3 + C_4H_6N_2O_2.$$

Это расщепление происходит, однако, в две фазы.

Сначала освобождается только метиламин и образуется баритовая соль кислоты, которая существует лишь в щелочном растворе и разлагается даже под действием угольной кислоты. Свободная кислота сохраняется лишь в холодном водном растворе; при нагревании она разлагается на угольную кислоту и метилгидантоин, как показывает следующий опыт.

Как и в предыдущем случае, баритовый раствор гидрокафуровой кислоты после 15-минутного нагревания отфильтровывается от небольшого осадка, не содержащего карбоната бария; барит осаждается на холоду разбавленной серной кислотой.

Отфильтрованный раствор не дает помутнения с баритовой водой и не содержит свободной угольной кислоты. При кипячении этого раствора улетучивается большое количество углекислоты, и после выпаривания остается чистый метилгидантоин.

Эти результаты не оставляют никакого сомнения в том, что гидрокафуровая кислота при нагревании с баритовой водой расщепляется с поглощением воды, превращаясь сначала в метиламин, а затем в метилгидантоинкарбоновую кислоту. К вопросу о строении последней я еще вернусь.

Бариевая соль этой кислоты, как уже упоминалось, в водном растворе весьма устойчива. Она выдерживает нагревание с избытком барита на водяной бане в течение 10—15 мин. Если же нагревание продолжать в течение 4—5 ч, то образуется бариевая соль другой кислоты, которая не разлагается под действием угольной кислоты, обладает способностью восстанавливать аммиачный раствор серебра и выпадает из концентрированного водного раствора под действием спирта в виде аморфной слизистой массы.

Пока я подробнее не изучал эту соль и потому ограничусь лишь упоминанием о ее существовании.

Для выяснения строения кофеина большое значение имеет факт образования метилгидантоина из гидрокафуровой кислоты. Я полагаю, что это расщепление представляет убедительное доказательство того, что в кофеине наряду с диметилированным аллоксановым ядром содержится, если можно так выразиться, углеродно-азотное ядро метилгидантоина.

Гипокофеин

Это соединение образуется в непостоянном количестве, наряду с апокофеином при нагревании диэтоксиоксикофеина с соляной кислотой, а также при разложении оксикофеина хлором в солянокислом растворе. Для получения больших количеств этого соединения я всегда использовал первый метод.

Подробно этот метод описан в разделе, посвященном кафуровой кислоте. Количество получаемого при этом гипокофеина составляет примерно 30% от веса взятого в реакцию оксикофеина.

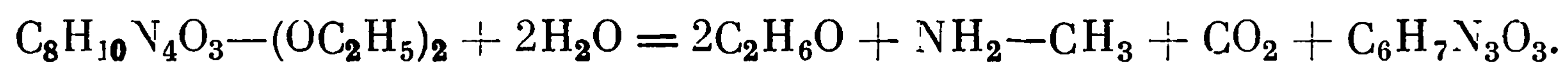
Довольно чистый конечный продукт после двухкратной перекристаллизации из горячей воды освобождается от кафуровой кислоты и других примесей.

После высушивания над серной кислотой или при повышенной температуре гипокофеин имеет состав $C_6H_7N_3O_3$.

0,1282 г дают 0,1986 CO_2 и 0,0505 H_2O; 0,0986 г — 22 куб. см азота при 15° и 718 мм.

Вычислено:	C 42,6; H 4,14; N 24,85.
Найдено:	C 42,24; H 4,37; N 24,66.

Поскольку при применении более новых методик не удалось получить гипокофеин из чистого апокофеина, я считаю возможным допустить, что гипокофеин образуется непосредственно из диэтоксиоксикофеина следующим образом:



$$C_8H_{10}N_4O_3{-}(OC_2H_5)_2 + 2H_2O = 2C_2H_6O + NH_2{-}CH_3 + CO_2 + C_6H_7N_3O_3.$$

Это соединение плавится всегда при 182° и отгоняется при более высокой температуре чаще без разложения. Оно хорошо растворимо в горячей воде, но плохо растворяется в холодной.

Растворимость гипокофеина в воде повышается в присутствии кафуровой кислоты.

Гипокофеин имеет характер кислоты. Его соли в чистом состоянии довольно устойчивы, однако сложного состава.

Бариевая соль имеет следующую формулу:



$$C_{18}H_{19}N_9O_9Ba = (C_6H_6N_3O_3)_2Ba + C_6H_7N_3O_3.$$

Эта соль образуется при кипячении несильно разбавленного раствора гипокофеина с углекислым барием или при осторожной нейтрализации гипокофеина баритовой водой. При нежелании пользоваться последним методом растворяют 1 часть гипокофеина в 50 частях воды, охлаждают до 0° и добавляют баритовую воду до щелочной реакции. Избыток барита осаждают угольной кислотой, и профильтрованную в горячем состоянии жидкость выпаривают на водяной бане.

Если к полученному таким образом концентрированному раствору добавить такое количество спирта, что раствор останется прозрачным и на холоду, а затем нагреть его до кипения, то выпадают тонкие белые игольчатые кристаллы соли. После высушивания в вакууме получаются следующие аналитические величины:

1. 0,3605 г дают 0,1315 $BaSO_4$; 0,254 г дают 0,309 CO_2 и 0,084 H_2O.
2. 0,2276 г дают 0,0830 $BaSO_4$.

$C_{13}H_{19}N_9O_9Ba$.	Вычислено:	Ba 21,34;	C 33,64;	H 2,96.
	Найдено:	Ba 21,44;	C 33,18;	H 3,67.
		Ba 21,4	—	—

При 100° соль не изменяет веса. Под действием серной кислоты она разлагается с образованием чистого гипокофеина. Соль хорошо растворима в воде, причем кипячение не сопровождается ее изменением, однако в избытке баритовой воды она разлагается уже при комнатной температуре с выделением карбоната бария.

Серебряная соль плохо растворима в холодной воде. Если к раствору гипокофеина в 5 частях воды добавить избыток нитрата серебра, а затем такое количество аммиака, чтобы раствор приобрел слабощелочную реакцию, то при длительном стоянии выпадает серебряная соль в виде бесцветных, образующих агрегаты, неправильных пластинок. После перекристаллизации из горячей воды и последующего высушивания в вакууме эту соль подвергали анализу.

На основании полученных величин нельзя вывести простую формулу. Создается впечатление, что препарат, хотя и выглядит гомогенным, представляет собой смесь различных солей. Я привожу здесь полученные значения, сопоставляя их с величинами, соответствующими двум формулам: $C_6H_6N_3O_3Ag$ и $C_{18}H_{19}N_9O_9Ag_2$.

1. 0,3585 г дают 0,1135 металлического серебра; 0,228 г дают 0,2405 CO_2 и 0,0578 H_2O.

2. 0,3925 г дают 0,125 металлического серебра.

$C_6H_6N_3O_3Ag$. Вычислено:	Ag 39,1;	C 26,1;	H 2,2.
Найдено:	Ag 31,65;	C 28,77;	H 2,81.
$C_{18}H_{19}N_9O_9Ag_2$. Вычислено:	Ag 29,9;	C 29,9;	H 2,6.
Найдено:	Ag 31,82	—	—

Гипокофеин исключительно устойчив по отношению к кислотам, окислителям и восстановителям.

Он не изменяется при кипячении с дымящей азотной кислотой, хлорной и бромной водой, хромокислым калием, с разбавленной серной кислотой и даже с марганцевой кислотой. Он не изменяется также под действием дымящей иодистоводородной кислоты, сильной соляной кислоты, олова с соляной кислотой, ангидрида уксусной кислоты, хлорокиси фосфора и пятихлористого фосфора.

Его можно кипятить в воде целыми днями. Если же доводить температуру до 150°, он полностью разлагается с образованием угольной кислоты.

Такому же разложению подвергается гипокофеин под действием сильных оснований при низкой температуре. Если к его водному раствору добавить избыток гидрата окиси бария, то уже при обычной температуре постепенно образуется осадок карбоната бария, а при нагревании на водяной бане гипокофеин полностью исчезает уже через несколько минут. При этом он разлагается с поглощением воды на угольную кислоту и соединение состава $C_5H_9N_3O_2$, которое я назвал кафолином.

Последнее остается в водном растворе и может быть из него получено путем удаления барита угольной кислотой и выпаривания.

Кафолин

Для получения этого соединения я пользовался следующим методом. Одну часть чистого гипокофеина растворяют в небольшом количестве горячей воды и нагревают на водяной бане с пятью частями раствора основного уксуснокислого свинца (который готовят из двух частей ацетата свинца, одной части гидрата окиси свинца и трех частей воды).

Вскоре образуется плотный осадок карбоната свинца, а через 2—3 ч разложение заканчивается. Из отфильтрованного и разбавленного водой раствора удаляют свинец путем осаждения сероводородом; фильтрат выпаривают на водяной бане до постоянного веса. При этом остается белая кристаллическая масса, которую переводят в раствор с помощью кипящего спирта. Из этого раствора при охлаждении выпадают тонкие игольчатые кристаллы кафолина. почти химически чистые. По данным непосредственного анализа, в продукте содержится 28,6% азота (вместо 29,37%).

Для полной очистки кристаллы еще раз растворяют в небольшом количестве теплой воды. При стоянии на холоду происходит медленное выпадение бесцветных продолговатых призм, которые после высушивания над серной кислотой имеют состав $C_5H_9N_3O_2$

0,2345 г дают 0,3615 CO_2 и 0,1275 H_2O; 0,1742 г — 47 куб. см азота при 20° и 717 мм.

$C_5H_9N_3O_2$. Вычислено: C 41,96; H 6,29; N 29,37.
Найдено: C 42,04; H 6,04; N 29,1.

Кафолин плавится при температуре от 194 до 196° и разлагается при сильном нагревании с частичным обугливанием и образованием резко пахучих паров. В горячей воде он исключительно хорошо растворим, в холодной — несколько хуже. В абсолютном спирте он растворяется с трудом даже при кипячении.

Кафолин, по-видимому, не соединяется с кислотами. Если его растворить в небольшом количестве холодной соляной кислоты и добавить спирт, то он выпадает из раствора в неизмененном виде.

Он не относится к сильным кислотам, судя по тому, что из раствора кафолина в гидрате окиси бария уже при добавлении угольной кислоты удаляется весь барий. Если же его концентрированный раствор подвергнуть кипячению с окисью серебра, то из фильтрата при длительном стоянии выпадает кристаллический осадок серебряной соли.

От гипокофеина это соединение отличается нестойкостью по отношению к сильным кислотам.

При выпаривании с концентрированной кислотой на водяной бане образуется сироп, очень хорошо растворимый в спирте, а при длительном нагревании с концентрированной соляной кислотой в закрытой пробирке (при 100°) соединение расщепляется на угольную кислоту, аммиак, метиламин и другие продукты.

Под действием концентрированной баритовой воды кафолин полностью

разлагается лишь при нагревании в течение нескольких дней. При этом улетучиваются аммиак и метиламин и образуется белый кристаллический осадок, состоящий в значительной части из углекислого и щавелевокислого бария, но содержащий, кроме того, небольшое количество соединения, способного при нагревании восстанавливать раствор серебра. В этом растворе остается еще бариевая соль какой-то другой органической кислоты, которую я более подробно не исследовал.

Для решения вопроса о строении кафолина многое дает его поведение при взаимодействии с восстанавливающими и окисляющими агентами.

Восстановление кафолина

Раствор кафолина в концентрированной иодистоводородной кислоте уже при 30° становится темно-коричневым из-за образования йода. Если усилить образование йода путем нагревания на водяной бане и добавления время от времени йодофосфония для восстановления свободного йода, то реакция быстро заканчивается.

Бесцветный раствор разбавляют водой и обрабатывают избытком гидрата окиси свинца для удаления иодистоводородной кислоты.

Если фильтрат обработать сероводородом для удаления свинца и выпарить до консистенции сиропа, то при стоянии над серной кислотой через 24 ч из него выпадают бесцветные призматические кристаллы, которые освобождаются от остатков маточного раствора с помощью фильтровальной бумаги.

Чтобы очистить полученный продукт для анализа, его растворяют в небольшом количестве спирта, а затем снова осаждают добавлением высушенного эфира. Точка плавления полученных кристаллов 102°; по составу они представляют собой монометилмочевину.

0,2157 г дают 0,2562 CO_2 и 0,1558 H_2O; 0,1883 г — 68 куб. см азота при 25° и 716 мм.

$C_2H_6N_2O$. Вычислено: C 32,43; H 8,1; N 37,84.
Найдено: C 32,39, H 8,02; N 37,82.

По количеству они составляют около 40% от исходного веса кафолина. Получить второй продукт расщепления мне, несмотря на все старания, так и не удалось.

Окисление кафолина

1. С помощью железосинеродистого калия.

Если соединить одну часть кафолина с насыщенным на холоду раствором из пяти частей железосинеродистого калия и добавить пять частей 30%-ной KOH, то через некоторое время на холоду образуется обильный осадок железистосинеродистого калия. Количество израсходованного окислителя соответствует почти точно одному атому кислорода на одну молекулу кафолина.

Образующийся вначале продукт окисления не удалось выделить из раствора.

Чтобы превратить его в легко выделяемый продукт, раствор нагревали 30 мин на водяной бане, причем появлялся сильный запах метиламина, а затем добавляли 5—6-кратное количество спирта для полного осаждения железо- и железистосинеродистого калия. Маточный раствор нейтрализовали разбавленной серной кислотой, и после удаления сульфата калия и выпаривания на водяной бане под пониженным давлением из него выпадал обильный осадок бесцветных кристаллов, который промывали холодным спиртом и перекристаллизовывали из горячего спирта путем добавления небольшого количества воды.

Судя по поведению в отношении щелочей, а также по результатам анализа калиевой соли, вещество представляет собой метилоксаминовую кислоту.

0,305 г дают 0,1865 K_2SO_4; 0,233 г — 0,2196 CO_2 и 0,064 H_2O; 0,1715 г — 15 куб. см азота при 13° и 724 мм.

Вычислено: K 27,66; C 25,53; H 2,83; N 9,92.
Найдено: K 27,45; C 25,68; H 3,05; N 9,84.

Эта соль очень хорошо растворима в воде, но очень плохо — в абсолютном спирте. При кипячении с баритовой водой она разлагается на метиламин и оксалат бария.

Отфильтрованный от метилоксаминовокислого калия спиртовый раствор выпаривали до сухого состояния.

Осадок через некоторое время подвергался кристаллическому затвердеванию и состоял в значительной части из монометилмочевины. Последнюю превращали в нитрат описанным выше способом и подвергали перекристаллизации из спирта.

Анализ дал следующие величины: 0,124 г дают 34 куб. см азота при 14° и 723 мм.

$C_2H_6N_2O$, HNO_3. Вычислено: N 30,65.
Найдено: N 30,66.

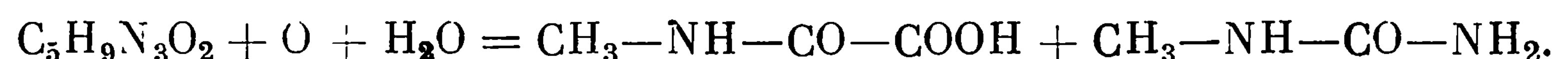
Полученная из нитрата мочевина имеет точку плавления 102°.

0,1293 г дают 44 куб. см азота при 15° и 723 мм.

$C_2H_6N_2O$. Вычислено: N 37,83.
Найдено: N 37,88.

Описанным выше методом из 2 г кафолина можно получить 0,95 метилоксаминовокислого калия и 0,85 чистой азотнокислой метилмочевины.

Расщепление кафолина, как можно себе представить из сказанного, происходит следующим образом:



$$C_5H_9N_3O_2 + O + H_2O = CH_3{-}NH{-}CO{-}COOH + CH_3{-}NH{-}CO{-}NH_2.$$

По этому уравнению, конечно, должно получиться вдвое больше продуктов разложения, чем оказалось в опыте. Это объясняется для мочевины тем, что ее трудно выделить количественно, а для соли оксаминовой кислоты — ее нестойкостью в отношении щелочей.

2. Окисление перманганатом.

Раствор 1 г кафолина, 1,1 г $KMnO_4$ и 6 капель 30%-ного KOH оставляли при комнатной температуре в течение 24 ч, затем восстанавливали избыток перманганата спиртом до пиролюзита. Фильтрат, нейтрализованный разбавленной серной кислотой, дает большое количество угольной кислоты, а после выпаривания в вакууме на водяной бане — бесцветные игольчатые кристаллы, вес которых составляет 0,22 г.

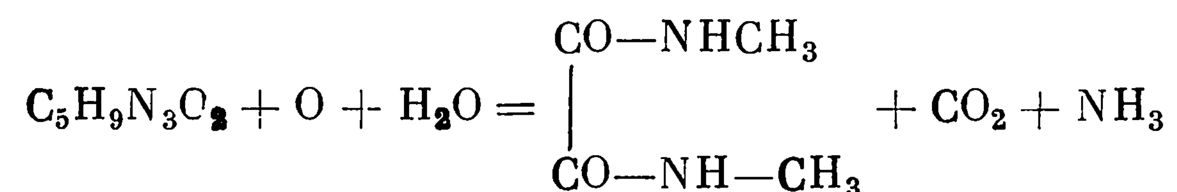
После перекристаллизации из небольшого количества горячей воды полученные кристаллы обладают всеми свойствами диметилоксамида.

0,1032 г дают 22,5 куб. см азота при 14° и 723 мм.

$C_4H_3N_2O_2$. Вычислено: N 24,14.
Найдено: N 24,38.

Точка плавления составляет примерно 212°. При кипячении с баритовой водой улетучивается метиламин и образуется осадок оксалата бария. Отфильтрованный от диметилоксамида раствор содержит большое количество аммиака.

Из сказанного следует, что расщепление кафолина перманганатом происходит, по крайней мере частично, согласно следующему уравнению:



$$C_5H_9N_3O_2 + O + H_2O = \begin{array}{l} CO{-}NHCH_3 \\ | \\ CO{-}NH{-}CH_3 \end{array} + CO_2 + NH_3$$

3. Окисление хромовой кислотой дает иной результат.

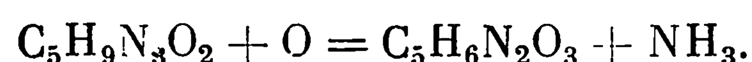
Если одну часть кафолина с одной частью бихромата калия, 1,4 части концентрированной серной кислоты и 10 частями воды нагревать с обратным холодильником, то раствор быстро приобретает зеленый цвет и через 2 ч реакция заканчивается.

После выпаривания до половины объема из жидкости на холоду выпадает обильный осадок листовидных кристаллов, которые обладают составом, точкой плавления и всеми свойствами холестрофана.

0,108 г дают 0,1675 CO_2 и 0,0432 H_2O.

$C_5H_6N_2O_3$. Вычислено: C 42,25; H 4,22.
Найдено: C 42,3; H 4,44.

В содержащем хром маточном растворе присутствует большое количество аммиака. В этом случае окисление кафолина происходит по следующему уравнению:



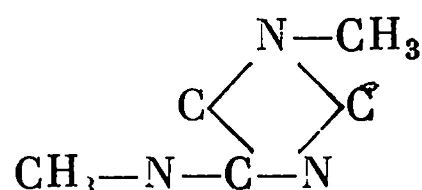
$$C_5H_9N_3O_2 + O = C_5H_6N_2O_3 + NH_3.$$

При этом, однако, идет, по-видимому, не только один этот процесс, так как выход холестрофана не достигает 40% взятого в реакцию кафолина, по уравнению же должно было бы быть 90%.

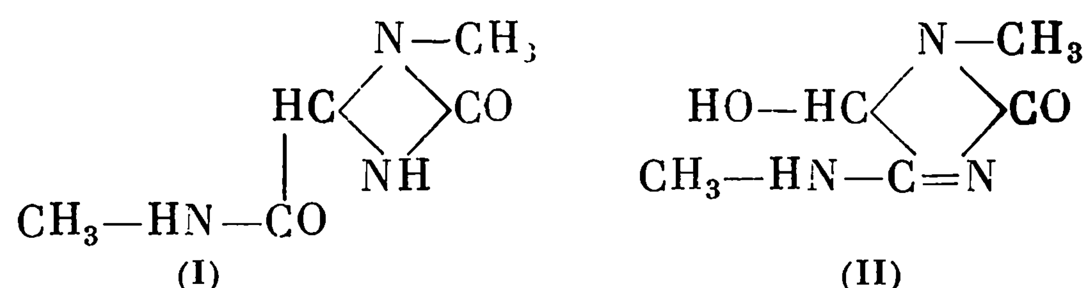
Строение кафолина[21]

На основании приведенных выше многочисленных типов разложения можно сделать вывод, что кафолин представляет собой соединение глиоксиловой кислоты с монометилмочевиной и метиламином и далее, что обе группы метиламина находятся в нем, так же как в диметилоксамиде и холестрофане, при обоих атомах углерода эфира глиоксиловой кислоты.

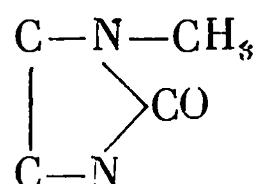
Таким образом, можно сказать, что кафолин содержит следующую группу атомов:



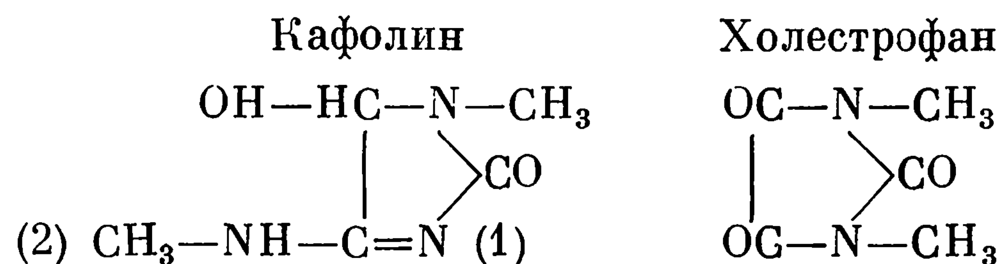
Из этой схемы естественно вытекают следующие две структурные формулы:



От первой из этих формул приходится отказаться по той причине, что, судя по способу образования, кафолин близок гидрокафуровой кислоте, а последняя, как я показал выше, является производным метилгидантоина и поэтому, несомненно, содержит следующую атомную группу:



Поэтому я считаю правильной вторую формулу кафолина. Она легко позволяет объяснить большинство типов расщепления этого вещества. Несколько туманным остается лишь образование холестрофана при окислении хромовой кислотой.



Здесь приходится допустить, что азот (1) выделяется в виде аммиака, а карбонил остатка мочевины соединяется с группой метиламина (2). Такой процесс не представляется чем-то особенным по сравнению с простым образованием холестрофана из диметилаллоксана.

---

[21] См. примечание 319 на с. 69.

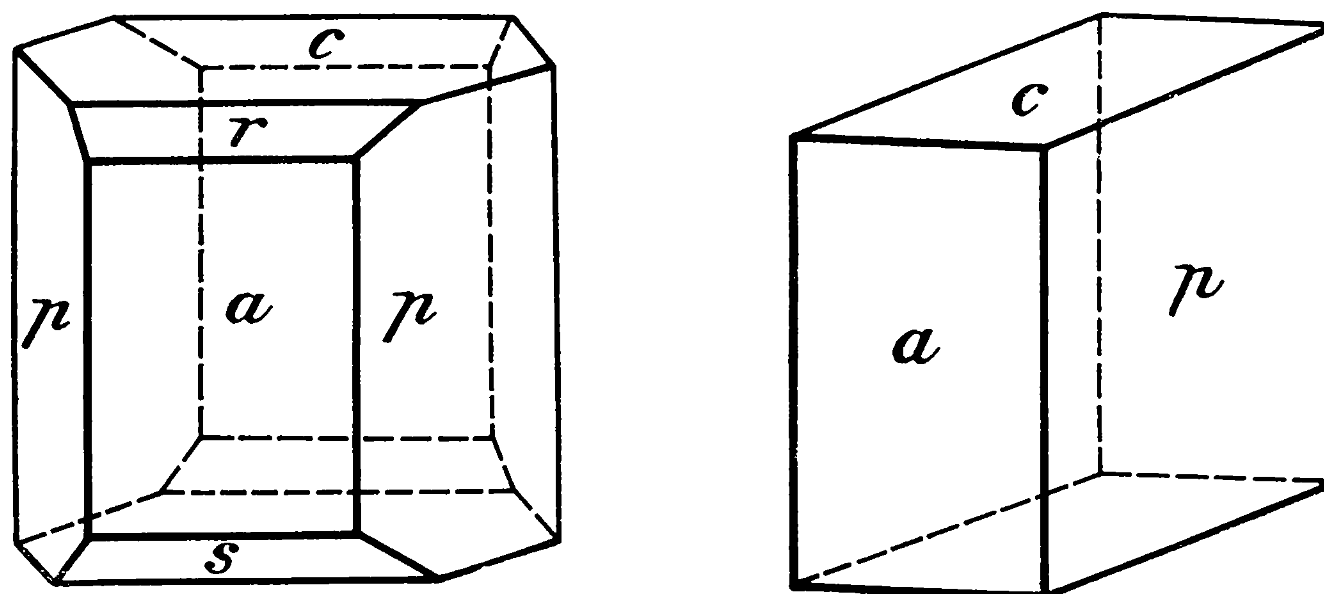
При кипячении с ангидридом уксусной кислоты кафолин претерпевает своеобразное превращение. При этом образуется соединение с формулой $C_8H_{13}N_3O_3$, которое при нагревании с соляной кислотой расщепляется на уксусную кислоту и основание состава $C_6H_{11}N_3O_2$. Последнее я назвал ацекафином, что должно указывать на его образование при участии уксусной кислоты. Первое же соединение можно рассматривать как ацетилпроизводное этого основания.

О строении обоих веществ я пока не имею точного представления, тем не менее считаю целесообразным описать их здесь, так как не уверен в том, что мне еще представится случай к ним вернуться.

Ацетилацекафин

Если нагревать в колбе с обратным холодильником 1 часть кафолина с 5 частями ангидрида уксусной кислоты, то через некоторое время начинается медленное образование угольной кислоты, которое через 12—15 ч прекращается.

Если затем для удаления ангидрида выпарить раствор со спиртом на водяной бане, останется маслянистый осадок, который на холоду подвергается



кристаллизации. При растворении этого осадка в небольшом количестве хлороформа с последующим добавлением высушенного эфира до начала помутнения через некоторое время выпадают хорошо сформированные бесцветные пластинки.

Согласно измерениям Хаусхофера [22], которому я обязан приводимыми здесь рисунками, эти кристаллы относятся к моноклинной системе и представляют собой следующую комбинацию: ∞ P ∞ (*a*), *O*P (*c*), ∞ P(*p*), P ∞ ∞ (*s*), $^2/_5$P ∞ (*r*).

Эти кристаллы получали путем повторной перекристаллизации и высушивали в вакууме. Анализ дал следующие величины:

1. 0,2592 г дают 0,4605 CO_2 и 0,156 H_2O; 0,2655 г — 48,5 куб. см азота при 10° и 712 мм.

2. 0,225 г дают 0,4005 CO_2 и 0,1338 H_2O.

---

[22] Более подробно см.: *Groths.*— Z. Kristallogr.

3. 0,226 г дают 0,4045 CO_2 и 0,1325 H_2O.

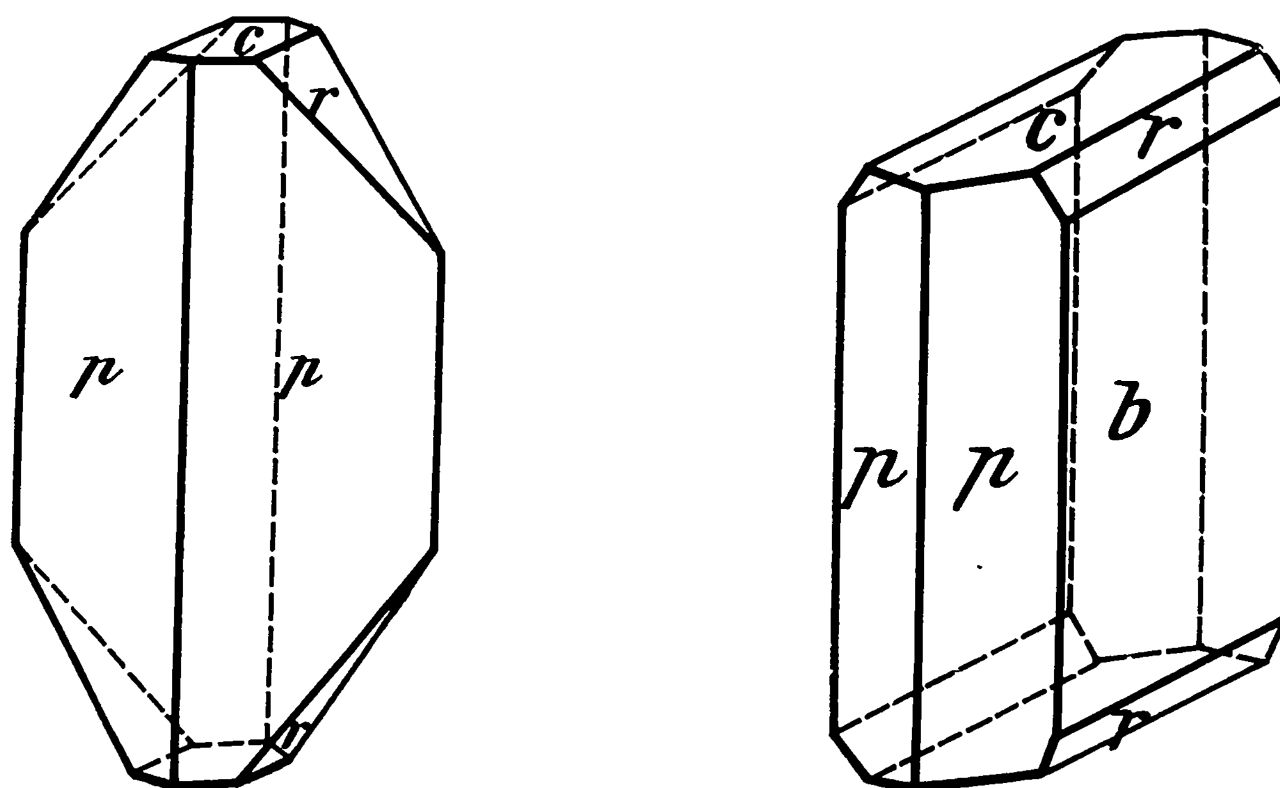
$C_8H_{13}N_3O_3$.	Вычислено:	C 48,24;	H 6,53;	N 21,1.
	Найдено:	C 48,45;	H 6,68;	N 20,5.
		C 48,54;	H 6,60	—
		C 48,81;	H 6,51	—

Это вещество плавится при 106—107°; оно хорошо растворимо в воде, спирте, хлороформе и бензоле, но плохо растворяется в эфире.

Из 4 частей кафолина получаются примерно 3 части этого ацетилпроизводного.

Ацекафин

Если приведенное выше соединение выпаривать с дымящей соляной кислотой на водяной бане, то уксусная кислота улетучивается и остается хлоргидрат ацекафина сначала в виде сиропа, который после дополнительного выпаривания со спиртом подвергается кристаллическому затвердеванию.



Полученная соль очень хорошо растворима в воде, но плохо растворяется в холодном спирте и легче всего кристаллизуется из горячего спирта.

Для получения свободного основания хлоргидрат разлагают, воздействуя на водный раствор окисью серебра. Фильтрат содержит небольшое количество серебра, которое при выпаривании на водяной бане осаждается в форме металлического осадка.

Застывший на холоду осадок, полученный путем выпаривания, растворяют в горячем бензоле.

При охлаждении основание выпадает в форме хорошо сформированных бесцветных кристаллов, которые, по данным Хаусхофера, относятся к ромбической системе.

Соотношение осей $a : b : c = 0{,}6707 : 1 : 1{,}2445$.

Ромбическая система кристаллов. Мелкие призматические, реже пластинчатые, кристаллы характеризуются комбинацией $\infty P(p)$, $OP(c)$, $\check{P}\infty$ (r);

реже встречаются пластинки $\infty \check{P} \infty$ (b); иногда c отсутствует.

	Результаты измерений	Расчетные данные
$p:p=$	*112°18′	— (передние ребра призм)
$r:r=$	*77°34′	— (выше)
$c:r=$	128°32′	128°47′
$r:p=$	116°0′	115°44′

Для анализа вещество еще раз перекристаллизовывалось из бензола и подвергалось высушиванию при 80°.

0,2663 г дают 0,450 CO_2 и 0,171 H_2O; 0,1495 г — 35,5 куб. см азота при 15° и 722 мм

$C_6H_{11}N_3O_2$. Вычислено: C 45,86; H 7,0; N 26,75.
Найдено: C 46,08; H 7,13; N 26,5.

Ацекафин плавится не вполне постоянно при 110—112° и отгоняется при более высокой температуре без разложения. Он очень хорошо растворим в воде и спирте.

При кипячении с хромовокислым кали и разбавленной серной кислотой ацекафин дает плохо растворимое соединение, кристаллизующееся в виде листочков; это соединение обладает большим сходством с холестрофаном. Если на охлажденный водный раствор этого основания воздействовать газообразным хлором, то полученное производное хлора выпадает в виде бесцветных игольчатых кристаллов.

Под действием сильных оснований при нагревании ацекафин легко расщепляется. При нагревании этого соединения, например, с концентрированной баритовой водой улетучивается смесь аммиака и метиламина (о чем можно судить по запаху); одновременно выпадают кристаллы баритовой соли, способной восстанавливать раствор серебра.

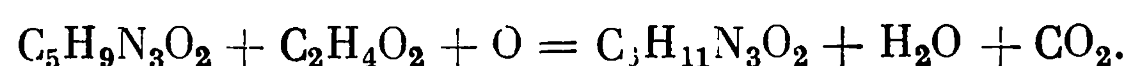
Отфильтрованный раствор освобождается от барита воздействием угольной кислоты, а полученный после выпаривания маслянистый осадок растворяется в небольшом количестве хлороформа. После добавления лигроина через некоторое время выпадают тонкие бесцветные призмы, которые, судя по данным анализа, а также по своим свойствам, по-видимому, представляют собой диметилмочевину.

0,1251 г дают 34,5 куб. см азота при 10° и 729 мм.

$C_3H_8N_2O$. Вычислено: N 31,82.
Найдено: N 31,6.

Приведенные наблюдения слишком фрагментарны, чтобы, опираясь на них, можно было бы сделать какие-либо выводы о природе ацекафина.

Особо загадочным представляется образование основания из кафолина — процесс, который можно описать следующим эмпирическим уравнением:



$$C_5H_9N_3O_2 + C_2H_4O_2 + O = C_6H_{11}N_3O_2 + H_2O + CO_2.$$

ТЕОБРОМИН

Известно, что теобромин представляет собой низший гомолог кофеина и может превращаться в последний при введении одной метильной группы [23]. Однако, поскольку кофеин содержит три связанные с азотом метильные группы, приходится выяснять, какая из них отсутствует в теобромине.

По новым данным, полученным Мали и Хинтереггером [24], при окислении хромовой кислотой из кофеина образуется диметилпарабановая кислота, а из теобромина — монометилпарабановая.

Поскольку известно, что под воздействием хлора из кофеина образуется диметилаллоксан, который в результате дальнейшего окисления хромовой кислотой легко переходит в холестрофан, естественно было предположить, что последний может образоваться и из диметилаллоксана, возникающего в качестве промежуточного продукта в опыте Мали и Хинтереггера.

Это, в свою очередь, позволяло с определенной долей вероятности полагать, что теобромин содержит метилированное аллоксановое ядро.

Так оно и оказалось в действительности. Я подробно изучил кратко описанное Рохледером и Глазиветцем разложение этого основания хлором и установил, что при этом возникают монометилмочевина и монометилаллоксан.

Разложение теобромина соляной кислотой и хлорноватистым кали[25]

Если залить 5 частей тонко измельченного теобромина 8 частями дымящей соляной кислоты (уд. вес 1,19) и 15 частями воды, нагреть до 50° и добавлять постепенно 2,5 части хлорноватистого кали, то это основание, постепенно разлагаясь, переходит в раствор. Возникающий при этом монометилаллоксан, как и в случае кофеина, превращается в соответствующий аллоксантин. Если затем, удалив хлор осторожным добавлением сернистой кислоты, пропускать через раствор на холоду сероводород, то сначала выпадет сера, а при длительном стоянии — бесцветные мелкие кристаллы диметилаллоксантина.

Последние подвергаются очистке путем перекристаллизации из небольшого количества теплой воды. Это соединение было подробно описано Мали и Андреашем.

К приведенным ими данным я хотел бы только добавить, что это вещество, подобно амалиновой кислоте, при окислении хромовокислым кали и серной кислотой дает большое количество монометилпарабановой кислоты.

---

[23] *Strecker*.— Ann., 1861, 118, 170.

[24] Monatsh. Chem., 1881, 87.

[25] Результаты этого опыта я кратко, но со всей определенностью изложил в одном из предварительных сообщений (Ber. chem. Ges., 15, 455 [1882]). Эта же реакция была тем временем подробно описана Мали и Андреашем (Monatsh. Chem., 1882, 107). Я не могу понять, почему эти ученые даже не упомянули о моем сообщении, с которым они, несомненно, должны быть знакомы.

Образующаяся одновременно с метилаллоксаном метилмочевина была выделена таким же способом, как в опыте с кафолином. Она плавится при 102°.

Анализ показывает следующие величины: 0,2828 г дают 95,3 куб. см азота при 18,5° и 728 мм.

Вычислено: N 37,83.
Найдено: N 38,1.

В нитрате было найдено, что 0,1895 г дают 51,8 куб. см азота при 14° и 713 мм.

Вычислено: N 30,65.
Найдено: N 30,14.

Судя по этим результатам, теобромин содержит в аллоксановом ядре только одну группу метиламина.

Для определения положения этой группы я проводил разложение основания, исходя из бромистого соединения, пользуясь методами, описанными в разделе, посвященном кофеину.

Бромтеобромин

Это соединение было получено таким же методом, как и бромкофеин. Для очистки грязно-желтый сырой продукт растворяют в разбавленной NaOH и осаждают серной кислотой.

Очищенное соединение образует белый кристаллический порошок, имеющий состав $C_7H_7N_4O_2Br$.

0,2178 г дают 0,1572 AgBr

Вычислено: Br 30,9.
Найдено: Br 30,71.

Это вещество плохо растворяется в горячей воде и почти совсем не растворяется в холодной. Оно легче переходит в раствор при воздействии концентрированной соляной кислотой, однако при разбавлении водой большей частью снова выпадает в осадок. Подобно теобромину, бромтеобромин имеет характер кислоты, которая легко растворяется в водных щелочах, но плохо в аммиаке.

Калиевая соль почти не растворяется в спирте и разлагается спиртовым раствором KOH лишь при длительном (несколько часов) кипячении. При этом, однако, не возникает этоксисоединение, а происходит глубокое расщепление.

Чтобы обойти эту неожиданную трудность, мне пришлось перевести это соединение в соответствующее этильное производное путем обработки его серебряной соли иодистым этилом.

Бромэтилтеобромин

Если нагревать 1 часть бромтеобромина с 7 частями разбавленного аммиака на водяной бане и добавлять затем аммиачный раствор нитрата серебра (1,5 части), то в первый момент образуется прозрачный раствор, а через некоторое время начнет выпадать обильный кристаллический осадок.

Всю полученную массу выпаривают для удаления аммиака, затем отфильтровывают кристаллический осадок и кипятят его до исчезновения запаха аммиака. Еще раз отфильтрованное и высушенное при 130° соединение серебра нагревают в течение 15—20 ч при 100° с полуторакратным количеством иодистого этила в закрытой пробирке.

Содержимое пробирки кипятят затем с 20%-ной соляной кислотой и из фильтрата осаждают бромэтилтеобромин, добавляя воду.

Дальнейшая очистка продукта является излишней; выход составляет примерно две трети расчетного количества.

Этилирование протекает в этом случае значительно легче, чем с самим кофеином.

Данное соединение весьма сходно с бромкофеином. Если воздействовать на него спиртовым раствором KOH, как это было описано выше, происходит количественное образование тонких белых игольчатых кристаллов этоксиэтилтеобромина, который плавится при 153°. Последний при кипячении с соляной кислотой расщепляется на хлорэтил и оксиэтилтеобромин.

Оксиэтилтеобромин, $C_7H_6 \cdot C_2H_5 \cdot N_2O_2 \cdot OH$

Соединение по внешним признакам почти не отличается от оксикофеина. Анализ дает следующие величины: 0,1135 г дают 0,2025 CO_2 и 0,058 H_2O.

$C_9H_{12}N_4O_3$. Вычислено: C 48,21; H 5,4.
Найдено: C 48,65; H 5,67.

Под действием брома и спирта из этого соединения образуется диэтоксиоксиэтилтеобромин, который плавится при 152° и растворяется в спирте значительно лучше, чем соответствующее производное кофеина.

После быстрого выпаривания этого эфира с 20%-ной соляной кислотой на водяной бане остается сироп, который после добавления воды превращается в белую смолистую массу.

В кислом маточном растворе содержится большое количество метиламина, который после осаждения в виде соединения платины был подвергнут анализу.

0,1001 г дают 0,0409 Pt; 0,0638 г — 0,0261 — Pt.

Вычислено: Pt 41,3.
Найдено: Pt 40,85.
Pt 40,9.

Эта плохо растворимая в холодной воде смола подвергается при более длительном стоянии кристаллизации.

От апокофеина это соединение отличается меньшей растворимостью в воде; оно, без сомнения, соответствует апоэтилтеобромину.

При длительном (в течение нескольких часов) кипячении с водой соединение полностью разлагается с образованием угольной кислоты, и после выпаривания раствора остается плохо кристаллизующееся очень легко растворимое в воде вещество.

Судя по его отношению к основному уксуснокислому свинцу, это соединение, несомненно, является гомологом кафуровой кислоты и содержит введенную в теобромин этильную группу.

Такому же разложению подвергается оксиэтилтеобромин под действием хлора в холодном солянокислом растворе. Одновременно с апосоединением в большом количестве образуется гипоэтилтеобромин.

Гипоэтилтеобромин

Если растворить оксисоединение в дымящей соляной кислоте, охладить до —10°, медленно пропускать ток хлора, пока не перестанет исчезать его запах, то после выпаривания на водяной бане останется сироп, который под действием небольшого количества воды постепенно подвергается кристаллическому затвердеванию.

В этом случае кислый маточный раствор также содержит большое количество метиламина, который можно осадить в виде двойной платиновой соли. Кристаллический продукт представляет собой смесь апо- и гипосоединения. Для выделения последнего смесь растворяют в воде и кипятят до тех пор, пока не прекратится образование угольной кислоты.

При достаточной концентрации гипоэтилтеобромин выпадает в виде бесцветных компактных кристаллов, которые для анализа подвергались высушиванию при 100°.

0,1184 г дают 25 куб. см азота при 17° и 709 мм

$C_7H_9N_3O_3$. Вычислено: N 22,95.
Найдено: N 22,85.

Это вещество плавится при 142°, т. е. при температуре, которая на 40° ниже точки плавления гипокофеина. В остальном оно характеризуется очень большим сходством с последним. Оно хорошо растворимо в горячей воде, очень плохо — в холодной и при осторожном нагревании отгоняется без разложения.

Из приведенных исследований со всей отчетливостью вытекает, что при образовании апо- и гипосоединения как из кофеина, так и из теобромина отщепляется один и тот же метиламин.

КСАНТИН

На сходство ксантина с кофеином и теобромином еще в давние времена обратил внимание Штрекер [26], который тогда же высказал предположение, что

[26] Ann., 1861, 118, 172.

эти три основания составляют гомологический ряд. Он предпринял попытку, однако тщетную, подтвердить свою точку зрения экспериментально путем метилирования ксантина.

Я повторил опыт Штрекера в иных условиях с бóльшим успехом.

Получение ксантина

Ксантин лучше всего получать из гуанина. Штрекер растворял с этой целью гуанин в кипящей азотной кислоте и добавлял в нагретом состоянии нитрит калия.

При таком методе, однако, происходит разрушение значительного количества ксантина под действием азотной кислоты; другая часть его превращается в нитросоединение, которое приходится подвергать специальной очистке. Значительно лучше эта операция удается при следующей модификации метода:

10 г чистого гуанина растворяют в смеси, состоящей из 20 г концентрированной серной кислоты и 150 г воды, при кипячении; после охлаждения жидкости до 70—80° в нее при сильном встряхивании вносят раствор из 8 г имеющегося в продаже нитрита натрия (соль содержит 90% $NaNO_2$).

Вначале азотистая кислота быстро исчезает, причем жидкость, из которой улетучивается азот, как бы вскипает.

Ксантин выпадает при этом в виде кристаллического порошка. После того как перестает исчезать запах азотистой кислоты даже при сильном встряхивании, жидкость охлаждают и через 1—2 ч отфильтровывают осадок. Полученный таким образом ксантин имеет лишь слабую оранжевую окраску и не содержит примеси нитросоединений, которая неизбежна при получении его по методу Штрекера.

Выход в этом случае почти количественный. Этот усовершенствованный метод получения позволит значительно снизить нынешнюю высокую стоимость ксантина.

Ксантин, подобно теобромину и кофеину, способен бромироваться, а под действием хлора, подобно упомянутым основаниям, расщепляться на аллоксан и мочевину.

Разложение ксантина под действием бертолетовой соли и соляной кислоты

Если ксантин залить 15%-ной соляной кислотой, нагреть до 50—60° и постепенно вносить в него бертолетову соль, то вещество полностью перейдет в раствор.

Хлор удаляют из фильтрата сильной струей воздуха, а аллоксан осаждают в виде аллоксантина с помощью сероводорода, пользуясь уже известным методом.

Для анализа аллоксантин был высушен в эксикаторе. 0,1509 г дают 0,1156 CO_2 и 0,0285 H_2O.

$C_8H_4N_4O_7 + 3H_2O$. Вычислено: C 29,81; H 3,1.
Найдено: C 29,77; H 3,0.

В маточном растворе содержится мочевина, образовавшаяся одновременно с аллоксаном.

Такому же разложению ксантин подвергается при кипячении в хлорной воде. Если несколько капель этого раствора осторожно выпарить на листке платины, то остается бледно-желтый осадок, который при некотором повышении температуры приобретает красный цвет, а с аммиаком дает пурпурно окрашенный раствор.

В этом и состоит открытая Рохледером и повторно рекомендованная Шварценбахом реакция выявления кофеина. Эта реакция пригодна, однако, не только для самого кофеина, но и для его гомологов — теобромина и ксантина, и наконец, как уже известно, для мочевой кислоты и ее метильного производного.

Превращение ксантина в теобромин

Этот опыт был уже проведен Штрекером, однако с отрицательным результатом.

Нагревая ксантиновое серебро с иодистым метилом, Штрекер получил дважды метилированный ксантин, отметив при этом только то, что этот ксантин не идентичен теобромину.

Я применил в своих исследованиях с этой целью вместо аморфного ксантинового серебра соль свинца. Последнюю получают в виде белого кристаллического осадка, растворив ксантин в NaOH. NaOH берут в количестве, необходимом для получения нейтральной соли $C_5H_2N_4O_2Na$ (щелочь готовят путем растворения расчетного количества Na в разбавленном спирте), и доводят до кипения с добавлением уксуснокислого свинца.

Если высушенную при 130° соль нагревать с 1,25-кратным (по весу) количеством иодистого метила в закрытой пробирке в течение 12 ч при 100°, то реакция идет до конца, и содержимое пробирки приобретает вид почти сухой массы, окрашенной, благодаря иодистому свинцу, в интенсивный желтый цвет.

Эту массу кипятят в большом количестве воды, обрабатывают раствор для удаления свинца сероводородом и после насыщения аммиаком выпаривают бесцветный фильтрат.

При достаточно высокой концентрации уже в горячем состоянии выпадает бледно-желтый кристаллический порошок, обладающий всеми свойствами теобромина. Для анализа полученный продукт расворяют в концентрированной соляной кислоте и после обесцвечивания с помощью животного угля осаждают аммиаком.

0,190 г дают 0,3254 CO_2 и 0,0701 H_2O; 0,097 г — 26,5 куб. см азота при 9° и 753 мм.

$C_7H_8N_4O_2$. Вычислено: C 46,66; H 4,44; N 31,11.
Найдено: C 46,7; H 4,1; N 31,76.

Чтобы исключить все сомнения об идентичности этого соединения с природным теобромином, оно было переведено по методу Штрекера в кофеин. Последний плавился при 232—233° одновременно с пробой природного кофеина.

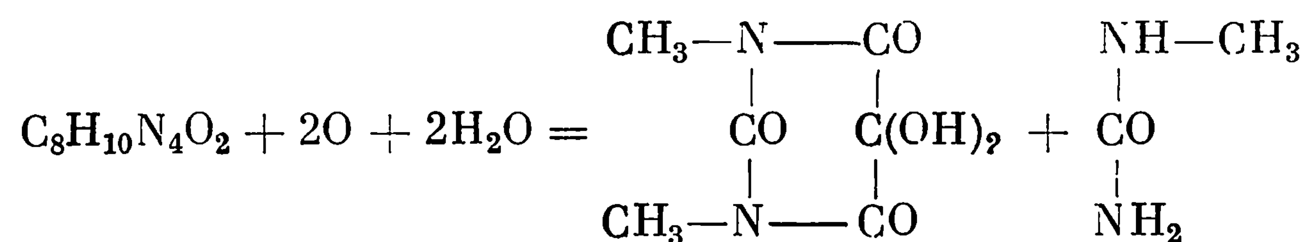
Эти результаты явились доказательством того, что теобромин и кофеин можно рассматривать как диметил- и триметилксантин соответственно; кроме того. они дали нам в руки метод получения обоих этих оснований, которые имеют большое практическое значение, из такого сырья, как гуано. И наконец, тот факт, что основания растительного происхождения — теобромин и кофеин — столь тесно связаны с конечными продуктами обмена животного организма — ксантином и гуанином — позволяет сделать вывод, что все эти вещества образуются в организме в результате одного и того же химического процесса. Я умышленно не выдвигаю здесь никакой особой гипотезы по этому поводу; всякий, кто пожелает, сможет построить ее сам на основании приводимых ниже соображений по поводу строения этих веществ.

СТРОЕНИЕ КОФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ[27]

Изложенные выше экспериментальные результаты при правильном их сопоставлении представляются мне вполне достаточным для того, чтобы получить определенное суждение о строении кофеина.

Суммируя, я приведу здесь еще раз наиболее важные факты, чтобы сделать на основании этого определенные выводы.

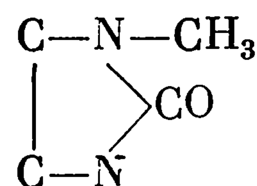
1. При обработке хлором в водном растворе основание разлагается на диметилаллоксан и монометилмочевину согласно следующему уравнению:



2. Из приведенного уравнения разложения со всей очевидностью следует, что из 10 водородных атомов кофеина 9 входят в состав трех метильных групп, последний атом водорода занимает особое положение; он легко замещается хлором, бромом, амино- и гидроксильной группами.

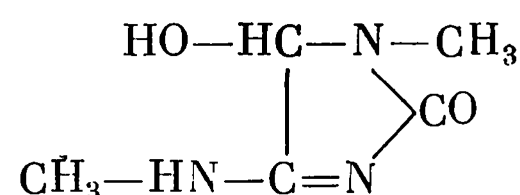
3. Оксикофеин с большой легкостью присоединяет бром и меняет последний при обработке спиртом на две этоксильные группы.

4. Кафуровая кислота, которая образуется из кофеина путем присоединения кислорода и последующего отщепления метиламина и угольной кислоты, представляет собой соединение мезоксалевой кислоты с метиламином и монометилмочевиной. Образующаяся из этой кислоты гидрокафуровая кислота, содержащая на один атом кислорода меньше, представляет собой соответствующее производное тартроновой кислоты. При определенных условиях последняя легко разлагается на метиламин, угольную кислоту и метилгидантоин и содержит, следовательно, остаток монометилмочевины кофеина в виде следующей атомной группы:

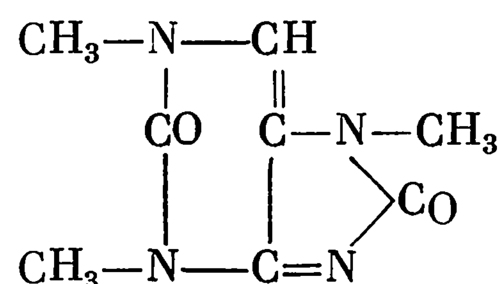


[27] См. примечания на с. 16, 22 и 67.

5. Кафолин, который образуется из кофеина путем отщепления метиламина и двух молекул угольной кислоты, представляет собой соединение глиоксиловой кислоты с метиламином и метилмочевиной и, согласно приведенным выше соображениям, имеет такое строение:



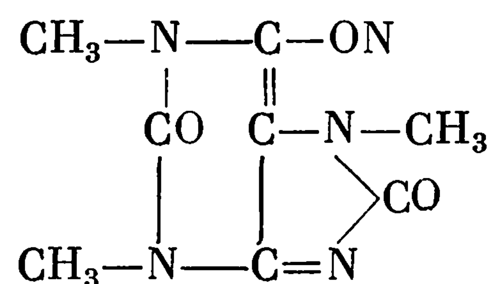
Объединив все эти результаты, можно с большой вероятностью построить следующую формулу кофеина:



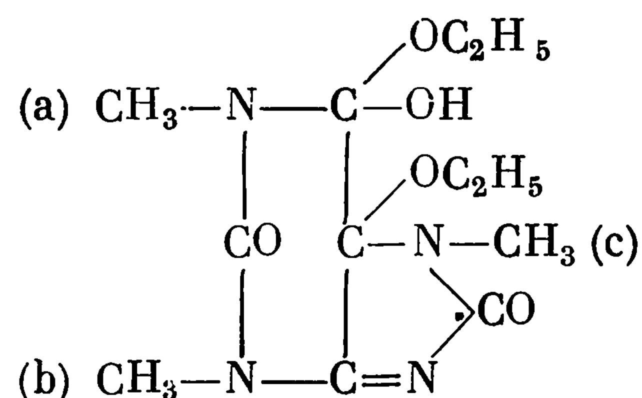
согласно которой это основание можно рассматривать как диуреид еще неизвестный и, по-видимому, нестойкой дигидроксиакриловой кислоты CH(OH) = C(OH) — COOH.

Исходя из этой формулы легко объяснить расщепление кофеина на диметилаллоксан и монометилмочевину. С ее помощью также легко представить себе разложение этого основания до кафуровой кислоты и кафолина.

Оксикофеин образуется из этоксисоединения путем омыления соляной кислотой и может быть снова переведен в это соединение путем этилирования; при нагревании с пятихлористым фосфором оксикофеин дает хлоркофеин. Следовательно, несомненно, что оксикофеин содержит один гидроксил, связанный с углеродом, и я приписываю ему следующую формулу:



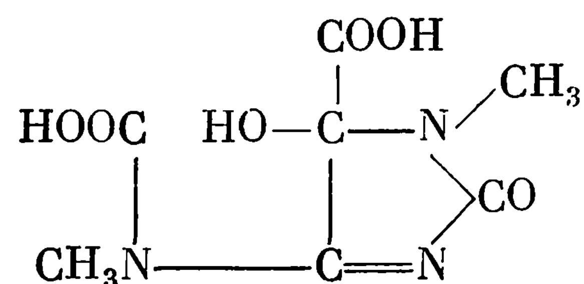
При присоединении двух этоксильных групп из этого соединения образуется диэтоксиоксикофеин



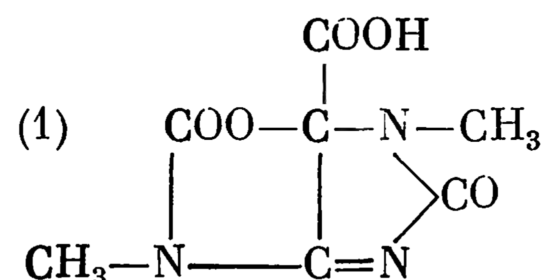
Из последнего при нагревании с соляной кислотой образуются одновременно и независимо друг от друга апокофеин и гипокофеин. В обоих случаях отщепляются две этоксильные группы и один и тот же, обозначенный буквой (a), метиламин, образующийся из гипокофеина.

Кафолин содержит, как было показано выше, два других остатка метиламина, обозначенные буквами (b) и (c).

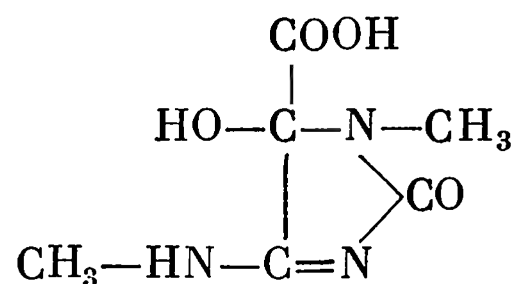
При этом сначала образуется гипотетическая кислота



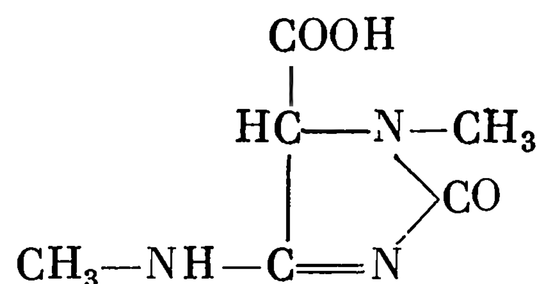
которая превращается, с одной стороны, путем потери воды в апокофеин, а с другой — путем отщепления воды и угольной кислоты — в гипокофеин. Поскольку образование ангидрида между гидроксилом и соседним карбоксилом, а также между обоими карбоксилами весьма маловероятно, то, исходя из допущения, что апокофеин имеет формулу $C_7H_7N_3O_5$, я приписываю ему следующее строение:



При кипячении с водой это соединение распадается на угольную кислоту и кафуровую кислоту. Последняя представляет собой соединение мезоксалевой кислоты с метиламином и метилмочевиной: она образуется в результате отщепления карбоксила, обозначенного цифрой (1), и имеет формулу



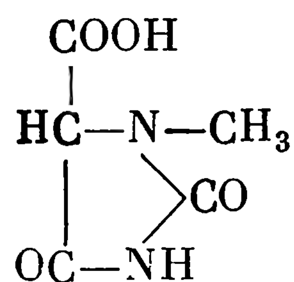
При обработке иодистым водородом, она теряет атом кислорода и превращается в гидрокафуровую кислоту:



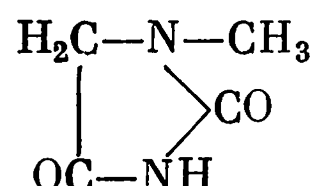
которая под действием хлорной воды легко превращается обратно в кафуровую кислоту.

При нагревании с баритовой водой гидрокафуровая кислота теряет сначала метиламин, причем образуется баритовая соль метилгидантоинкарбо-

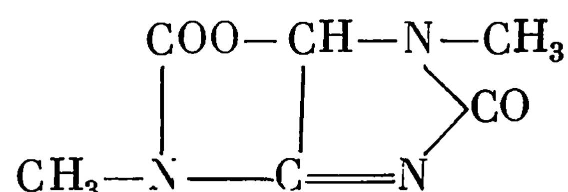
новой кислоты, которая, по всей вероятности, имеет следующую формулу:



и при кипячении с водой разлагается на угольную кислоту и метилгидантоин:

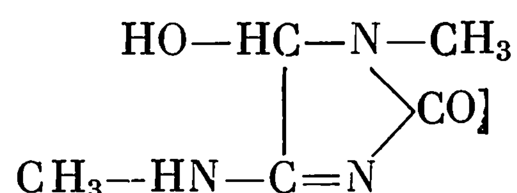


Гипокофеин, несомненно, является ангидридом кафолинкарбоновой кислоты. Поскольку это соединение отличается устойчивостью в отношении иодистого водорода, ангидрида уксусной кислоты и треххлористого фосфора, вполне можно сделать вывод, что оно не содержит спиртового гидроксила, а его существенное отличие от кафуровой кислоты делает весьма маловероятным предположение о том, что оно является производным мезоксалевой кислоты. Поэтому я считаю ошибочной приведенную выше формулу этого соединения и склоняюсь к тому, что оно имеет следующее строение:



Способность гипокофеина к образованию солей не противоречит этой формуле, так как, исходя из свойств эфиров уксусной, яблочной и барбитуровой кислот, мы уже знаем, что и связанный с углеродом водород под влиянием соседних кислородсодержащих групп приобретает кислые свойства.

Если подобное представление о гипокофеине правильно, то апокофеин можно рассматривать как его карбоновую кислоту. В самом деле, оба эти соединения весьма сходны по своему поведению в отношении щелочей; в избытке баритовой воды оба они уже на холоду дают осадок карбоната бария. Гипокофеин распадается при этом на угольную кислоту и кафолин:

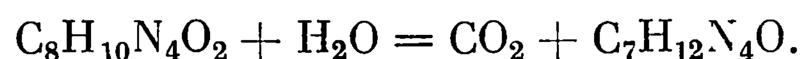


От описанного до сих пор расщепления кофеина под действием кислорода в корне отличается его распад под действием щелочей, который был изучен сначала Штрекером [28], затем О. Шульценом [29] и, наконец, снова Штрекером и Розенгартеном [30].

---

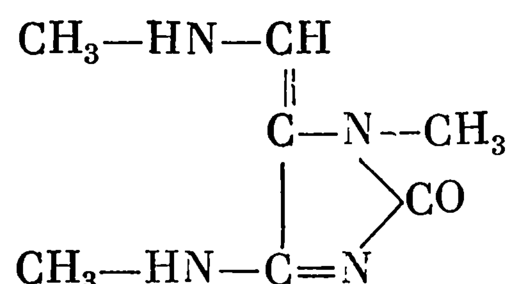
[28] Ann., 1862, **123**, 360.
[29] Z. Chem., 1867, 614.
[30] Ann., 1871, **157**, 1.

При этом сначала в результате присоединения воды и отщепления угольной кислоты образуется описанный Штрекером кофеидин:

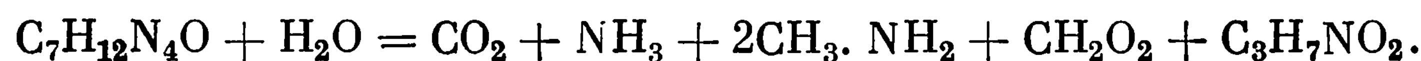


$$C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O = CO_2 + C_7H_{12}N_4O.$$

Это основание, подобно кофеину, соединяется с бромом, образуя темно-красный продукт присоединения; оно легко окисляется под действием соляной кислоты и бертолетовой соли; при этом, однако, как я убедился, не образуется никаких следов диметилаллоксана. На основании этих наблюдений я считаю возможным сделать вывод, что с отделением CO-группы аллоксановое ядро кофеина разрушается и, таким образом, кофеидин имеет следующее строение:

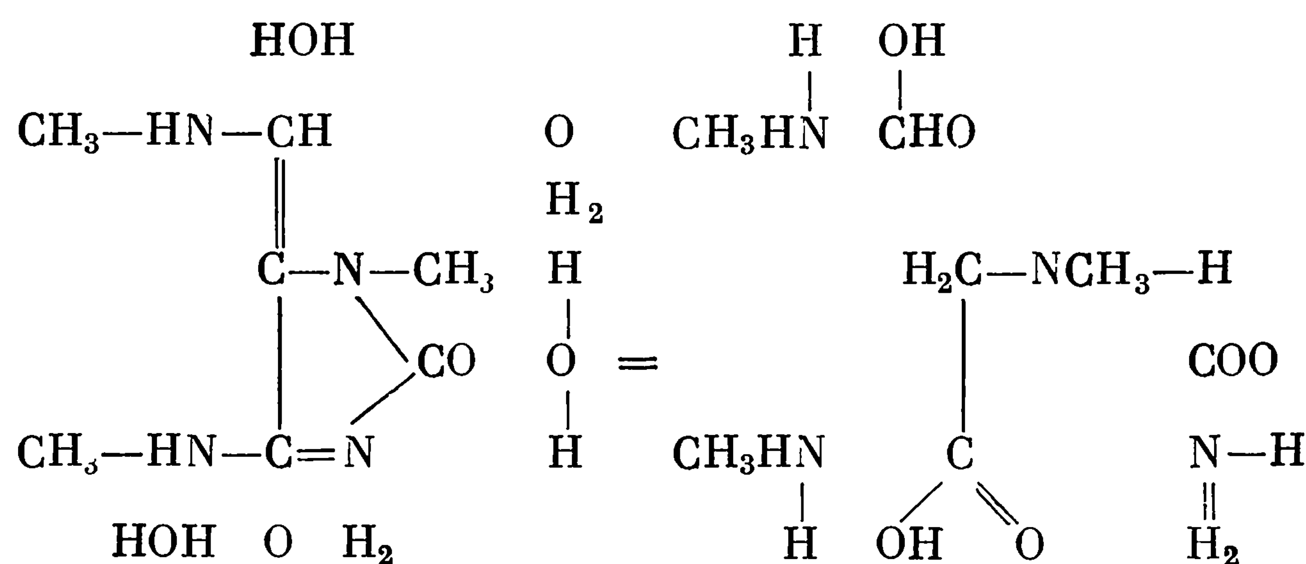


Под влиянием длительного воздействия щелочей это основание разлагается на угольную кислоту, аммиак, метиламин, муравьиную кислоту и саркозин:



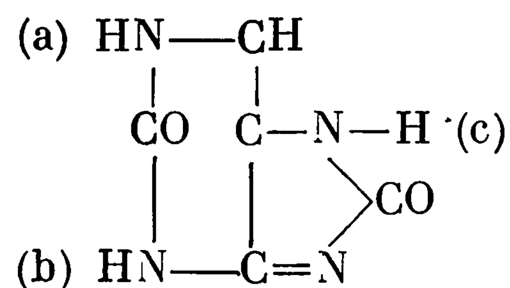
$$C_7H_{12}N_4O + H_2O = CO_2 + NH_3 + 2CH_3 . NH_2 + CH_2O_2 + C_3H_7NO_2.$$

Образование этих продуктов можно проиллюстрировать следующей схемой:



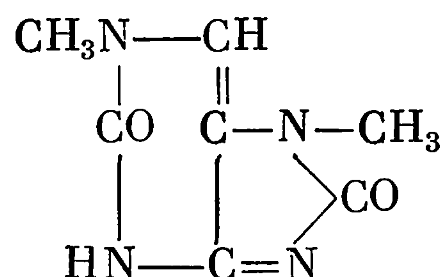
Гомологами кофеина являются ксантин и теобромин.

Из сказанного выше для первого можно предложить следующую формулу:



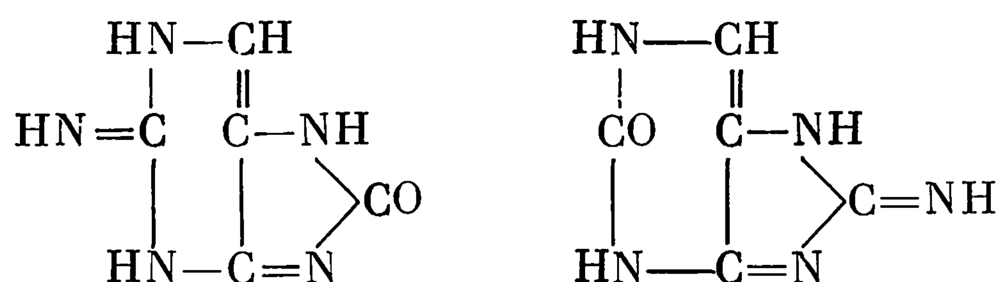
Теобромин представляет собой диметилксантин. Поскольку при разложении этого основания хлором образуется монометилмочевина, можно предположить, что метильная группа присоединена к азоту, обозначенному на приведенной выше формуле буквой (c).

Вторая метильная группа, напротив, связана с азотом, обозначенным буквой (a), поскольку, как было показано выше, при образовании гипокофеина, а следовательно, и гипоэтилтеобромина, эта метильная группа отщепляется в составе метиламина. Стало быть, теобромин имеет следующую формулу:



При метилировании ксантина две присоединяющиеся первыми метильные группы распределяются между обеими группами мочевины. Так же обстоит дело и у мочевой кислоты, о чем свидетельствует установленный Хиллом и Мебери [31] факт разложения диметилмочевой кислоты под действием хлора на метилмочевину и монометилаллоксан.

В близком родстве с ксантином состоит и гуанин. В последнем на месте остатка мочевины находится группа гуанидина. Строение гуанина поэтому можно представить в виде двух следующих формул:



Чтобы выбрать из них одну, имеющихся в нашем распоряжении фактов недостаточно. То же самое, пожалуй в еще большей степени, относится к вопросу о строении саркина и родственного ему карнина. От рассмотрения их я в данный момент отказываюсь, особенно потому, что сейчас снова поставлены под сомнение последние данные Штрекера о том, что саркин можно с помощью азотной кислоты перевести в ксантин.

Я намереваясь, однако, вернуться к рассмотрению этих веществ, а также вопроса о связи между кофеином и ксантином, с одной стороны, и мочевой кислотой, с другой, в следующем сообщении.

Мне хочется далее отметить, что в своем заявлении, относящемся к данному исследованию, Филене из Эрлангена сравнил многие из рассмотренных здесь веществ в отношении их влияния на животный организм и нашел при этом некоторые зависимости между химическим строением и физиологическим действием.

В заключение считаю своим долгом с благодарностью упомянуть о той помощи, которую мне оказали в моей потребовавшей много времени и усердия работе доктора М. Бёслер и Л. Кнорр.

---

[31] *Beilstein.*— Organ. Chem., S. 781.

ИССЛЕДОВАНИЯ УГЛЕВОДОВ И ФЕРМЕНТОВ

ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ФИЗИОЛОГИИ *

Никакая другая естественная наука не связана с медициной такой длительной и глубокой связью, как химия. Со времен мрачного средневековья до XVIII века химия видела свою благороднейшую задачу в том, чтобы открывать новые лекарственные средства и объяснять причины болезней. В свою очередь выдающиеся врачи были самыми ревностными приверженцами и покровителями искусства химического эксперимента, и поэтому не случайно, что наиболее полную химическую теорию прошлого, флогистонное учение, разработал врач из Галле, а позднее — прусский лейб-медик Шталь [2*].

Великие открытия прошлого века, нанесшие флогистонной теории смертельный удар, существенно продвинули вперед и отношение между обеими науками. В то время когда химики начинают применять точные методы исследований и происходит сближение химии с физикой, перед химией открывается чрезвычайно плодотворное, но весьма отдаленное от целей медицины поле деятельности — разработка ее собственных общих законов и новых теорий. Но это продолжалось не долго, пока достижения химии не пригодились снова и в еще большей мере для терапии. Фактически, сокровищница лекарств никогда не располагала такими многочисленными и ценными средствами, какие были получены в нашем столетии в результате химического синтеза; не менее полезное для себя получили диагностика, гигиена и другие области практической медицины, когда стали использовать методы аналитического исследования.

Но все эти услуги, которыми химия, став самостоятельной, отплатила врачам за защиту и поддержку, мне кажется, отходят на второй план по сравнению с той ролью, которую наша наука сыграла для развития физиологии. Это относится преимущественно к органической химии, и описать эту роль, мне кажется, было бы весьма достойной задачей, если бы я не боялся оказаться поверхностным из-за обилия материала. Поэтому позвольте мне ограничиться только некоторыми проблемами и рассказать о химических исследованиях углеводов и их влиянии на биологические науки.

Органические соединения, встречающиеся в растительных и животных организмах, как известно, можно разделить на три больших класса: жиры, углеводы и белки. В то время как наши знания о белках еще настолько недостаточны, что исчерпываются процентным составом и несколькими примитивными реакциями разложения, природа жиров уже два поколения назад

была выяснена в такой степени, что их искусственное получение из элементов считается одним из первых успехов органического синтеза.

Среднее положение между жирами и белками занимали углеводы как по многообразию форм, так и по трудностям их изучения. Исследования углеводов начались вместе с зарождением органической химии и продолжают проводиться столь интенсивно, что сегодняшний уровень знаний об этой группе может служить масштабом развития всей дисциплины в целом. Все же от фундаментального открытия Лавуазье, определившего, что эти вещества состоят из углерода, водорода и кислорода, до синтеза простейших углеводов прошло более ста лет и могут пройти еще десятилетия, пока вся область углеводов станет полностью подвластна науке.

По сравнению с другими разделами органической химии, где в стремительной гонке одно открытие отодвигает в тень другое, здесь прогресс может показаться постороннему наблюдателю более медленным. Но посвященный увидит, что причина этого не в нерадивости ученых, а в трудности познания вещества. Эти трудности в случае углеводов обусловлены главным образом большим многообразием форм, нуждающимся в довольно сложной систематизации. Мы различаем среди углеводов прежде всего моносахариды и полисахариды. Первые легко растворимы в воде, на вкус сладкие и в основном обладают химическими свойствами, известными любому врачу на примере виноградного сахара. Все полисахариды получаются из простых сахаров одинаковым образом: несколько молекул, отдавая воду (вследствие образования так называемой ангидридной связи), соединяются в более крупную систему. И наоборот, все сложные углеводы, присоединяя воду и в результате разложения, называемого гидролизом, могут превращаться в простые сахара. К полисахаридам относится также ряд растворимых в воде сладких субстанций, например тростниковый и молочный сахар, большое число соединений без определенного вкуса, различные виды камедей и нерастворимые вещества, в частности крахмал и целлюлоза. Сейчас известно не менее тридцати моносахаридов, в том числе природных 7, остальные получены искусственно, а использованные при этом методы позволяют получить еще многие сотни подобных веществ, так как все эти вещества, вступая в соединения друг с другом в различных сочетаниях и количествах, образуют полисахариды. Таким образом, легко можно понять многообразие явлений, с которыми мы здесь встречаемся.

К счастью, природа из бесчисленного множества соединений, синтез которых возможен, выбрала относительно небольшое количество веществ для обмена в организмах животных и растений, но зато производит их в таких больших масштабах, что они уже в древние времена не могли не привлечь внимание ученых. Поэтому важнейшие углеводы относятся к веществам, которые были получены задолго до появления органической химии. По-видимому, первым в чистом виде стал известен тростниковый сахар, так как еще до нашей эры его получали в твердом виде выпариванием из сока сахарного тростника, на что указывает его название Sakkara, из которого возникли слова Sackarum и Zucker. Первоначально изысканный продукт, который в средневековой Европе приравнивался к пряностям,— сахар,

благодаря распространению культуры сахарного тростника, а также открытию его в сахарной свекле, благодаря прогрессу производства, стал продуктом потребления такого большого экономического значения, что только в Германии ежегодно (1894 г.) производится 20 млн. центнеров [1] стоимостью 250 миллионов марок. Еще более древним конкурентом в качестве сладкого вещества является виноградный сахар, составная часть цветочного нектара, меда и большинства сладких фруктов. Уже арабские алхимики, упаривая виноградный сок, получали в твердом виде виноградный сахар, но в чистом виде впервые в середине прошлого века его получил берлинский химик Маргграф [3*], заслуги которого в изучении сахара особенно велики. Третий сахар, отличающийся от обоих вышеуказанных своим значительно менее сладким вкусом, был получен в 1619 г. Бартолетти в Болонье из молока животных, и 80 лет спустя под названием молочный сахар вошел в сокровищницу лекарственных средств. Из обычных углеводов до нашего столетия были еще известны как определенные химические соединения крахмал и целлюлоза. Приготовление крахмала из влажного зерна посредством растирания, просеивания и промывания было известно уже грекам, которые дали ему наименование Amylum (приготовленный без мельничного жернова). Наконец, целлюлозу в почти чистом виде природа нам дала в виде хлопка, льна и других растительных волокон.

Итак, органическая химия, когда она была вызвана к жизни открытиями Лавуазье и Шееле, была знакома с пятью углеводами. Она тотчас же использовала эти легкодоступные вещества, в особенности прекрасно кристаллизуемый тростниковый сахар, когда нужно было создать общие методы, такие, как анализ элементов. Вследствие этого тростниковый сахар был одним из первых органических соединений, качественный состав которых был точно определен. Уже в начале нашего века стал известен ряд фактов, объяснивших взаимоотношения между углеводами.

Важнейшим открытием было превращение крахмала в виноградный сахар посредством кипячения с разбавленными кислотами, сделанное в 1811 г. Кирхгофом [4*] и имевшее фундаментальное значение как первый пример гидролиза в группе сахаров. Не менее значительным было его следующее открытие: зерно или солод содержат вещество, которое также воздействует на крахмал. Диастаза, как позднее было названо это вещество, считается еще и сегодня типом неорганизованного фермента, а осахаривание крахмала, обеспечивающее его перенос и всасывание в пищеварительном тракте животного, осталось до сих пор классическим примером всех подобных процессов. Таким же образом, применяя сильную серную кислоту в 1810 г., удалось добиться осахаривания целлюлозы. В конце концов было показано, что тростниковый и молочный сахар, а также широко распространенные в растительном мире разновидности камедей с помощью кислот или ферментов могут превращаться в виноградный сахар, который долгое время казался единственным родоначальником всех углеводов.

---

[1] 1 немецкий центнер = 50 кг.— *Прим. перев.*

Если бы этот вывод был правильным, то не только всю химию, но и физиологию этого класса органических веществ можно было бы свести к нескольким предложениям. Но тому, кто хотел бы выразить все природные процессы несколькими простейшими правилами, пришлось бы разочароваться, так как прогресс науки повлек за собой значительные осложнения. Открытая Био [5*] способность тростникового сахара вращать плоскость поляризованного света скоро была использована в промышленности для определения содержания сахара. По мере того как новый оптический метод стал применяться в научных исследованиях, было показано, что некоторые вещества, раньше считавшиеся виноградным сахаром, обладают иной вращательной способностью и, следовательно, отличаются от него. Так, Дюбранфо [6*] в 1847 г. обнаружил, что при разложении тростникового сахара наряду с виноградным сахаром образуется второй продукт с таким же составом — современный плодовый сахар, который, в отличие от всех известных до того времени сахаров, оказался левовращающим и поэтому позднее был назван левулозой. Теперь мы знаем, что тот же самый сахар содержится в меде и в большинстве сладких фруктов и образует инулин — широко распространенный в растительном мире полисахарид. Таким же путем Пастер [7*] пришел к открытию галактозы, которая образуется вместе с виноградным сахаром при гидролизе молочного сахара. С тех пор галактозу находили не только в организмах животных, но нередко и в растениях. Четвертый сахар с аналогичной формулой был обнаружен в это же время в ягодах рябины и был назван сорбозой. До сих пор этот сахар остается одним из редких малоизученных соединений. Если к этому добавить открытую Дюбранфо мальтозу, имеющую такой же состав, как и тростниковый сахар, затем декстрины и, наконец, гликоген, обнаруженный в печени физиологом К. Бернаром [8*] и играющий такую же роль в организмах животных, как и крахмал в растениях, то можно считать, что были названы все известные к 1860 г. важнейшие углеводы.

В то время химия сделала значительный шаг от описательного учения о типах к теории строения, решая более сложные задачи, вставшие перед экспериментальными исследованиями. Химики начали новое и более глубокое изучение углеводов, причем виноградный сахар как главнейший член группы стал самым важным объектом опытов. Структура виноградного сахара была определена преимущественно по результатам реакций окисления и восстановления. Современная формула виноградного сахара описывает его как альдегид шестиатомного спирта и дает представление о функциях, которые выполняют в молекуле все атомы. Именно комбинации альдегидных и спиртовых групп сахар обязан своими замечательными свойствами, такими, как легкая окисляемость, иллюстрируемая реакцией Троммера, полное его сгорание в организме животных, способность образовывать с подобными ему соединениями полисахариды или, наконец, его широкое использование для получения других веществ, которые организм образует из своих углеводов. Многие из интересных биологических превращений, которые раньше могли только регистрироваться как эмпирически наблюдаемые факты, можно теперь понять исходя из структурной формулы.

Результаты, полученные при исследовании виноградного сахара, легко было перенести на родственные ему соединения. При этом для галактозы была выведена аналогичная формула. Формула плодового сахара имеет небольшое отличие. В ней вместо альдегидной группы — кетонная; впрочем, из-за этого общий характер молекулы изменяется незначительно, тем более что сгораемость — очень важная характеристика обмена веществ животных — у нее даже выше, благодаря чему плодовый сахар рекомендуется при диабете в качестве замены некоторых препаратов.

Метод, используя который Килиани [9*] в 1886 г. определил структуру плодового сахара, довольно своеобразен, поэтому о нем следует упомянуть особо. Сахар соединили с синильной кислотой и (о чудо!) из сладкого вещества и сильного яда возникла новая безвредная субстанция, имеющая характер фруктовой кислоты и содержащая на один атом больше, чем первоначальное соединение. Но особенно большие последствия имели результаты, полученные с помощью этого метода при исследовании арабинозы, на которую раньше мало обращали внимания. Шайблер получил ее в 1868 г. в Берлине из сердцевины сахарной свеклы и в 1873 г. из гуммиарабика и принял за изомер виноградного сахара. Но реакция с синильной кислотой показала, что арабиноза имеет только 5 атомов углерода. Это открытие опровергло старое, превратившееся в догму представление о том, что все углеводы имеют шесть или кратное шести число атомов углерода.

Насколько своевременным был пересмотр устаревших представлений, вскоре показали результаты синтеза.

С тех пор как Вёлер на примере знаменитого превращения циановокислого аммония в мочевину показал возможность получения веществ из элементов, химики при изучении природных соединений всякий раз видели свою конечную цель в синтезе. Но сначала должны быть проведены аналитические исследования, конечным результатом которых является определение строения. Мы знаем, что первые попытки синтеза углеводов начались еще до того, как эти вопросы были решены. Пользы от них было мало, так как они оказались недостаточно подготовленными. Среди всех искусственных сахарообразных продуктов, о которых химическая литература сообщала до 1887 г., только один выдержал проверку временем; это — сладкий сироп, полученный А. М. Бутлеровым [10*] в результате воздействия извести на формальдегид, известный среди врачей под названием «формалин». Но этот препарат ни в коем случае не является чисто химическим соединением. Скорее, как показывает современные методы, он представляет собой сложную смесь, из которой только незначительная часть является веществом, близким к виноградному сахару.

Однако путь, предложенный Бутлеровым, не был перспективным. Успех нужно было искать в других методах, и он был найден на основе сходства виноградного сахара и глицерина. Их внешнее сходство проявляется в наличии сладкого вкуса у обоих веществ. С химической же точки зрения оно кажется не столь большим, так как глицерин имеет только 3 атома углерода, т. е. вдвое меньше, чем сахар. К тому же он не содержит и альдегидной группы, напротив, глицерин — это многоатомный спирт. Так как сахар можно

рассматривать в качестве альдегидов спиртов, то должна была существовать возможность получения их путем окисления. Прежде всего, подобного рода опыты были успешно проведены над маннитом, составной частью манны. В результате был получен неизвестный до того времени сахар, названный маннозой, впоследствии найденный в природе. Это превращение еще нельзя было считать полным синтезом, ибо сам маннит приходилось заимствовать из растений. Но достаточно было этот метод перенести на глицерин, который давно уже синтезировали из элементов, как был открыт новый, довольно своеобразный сахар. Правда, он имел только три атома углерода, но обладал между тем типичными свойствами природной глюкозы, включая способность к сбраживанию дрожжами. Чтобы подчеркнуть и его происхождение, и его природу как сахара, он был назван глицерозой. Арабиноза больше не была единственным сахаром, формула которого отличалась от традиционной. Глицероза с ее тремя атомами углерода отстоит еще дальше от обычных сахаров, и некоторые консервативные приверженцы старого учения не замедлили исключить пришельца из группы углеводов. Однако изгнание не могло долго продолжаться, так как глицероза дала скоро новое, и на этот раз убедительное, доказательство своего родства со старыми сахарами. Под действием разбавленной щелочи она претерпевала изменение, которое химики называют полимеризацией. Две молекулы соединялись в систему, и продукт реакции — сахар с шестью атомами углерода, обладал чрезвычайно большим сходством с природными веществами. У него недоставало только способности вращать плоскость поляризации. Однако достаточно было небольшого усилия, и научились искусственно получать вещества, обладающие этими свойствами: акроза, как называется новый искусственный продукт, по желанию превращается во фруктозу, или в маннозу, или в виноградный сахар. Теперь синтез был полным, правда, достигнутым окружным путем, через глицерин. Но упрощение метода не заставило себя долго ждать. Акроза была также найдена в сахарообразном сиропе, извлеченном из формальдегида, и стало возможно получать из простейших веществ органической химии, используя простые операции, даже самые важные природные сахара.

Описанный выше метод стал основой для синтеза аналогичных веществ с более высоким содержанием углерода. Прежде всего вспомнили о превращениях, претерпеваемых сахарами под действием синильной кислоты. Чтобы получить дополнительный атом углерода, надо сначала синтезировать соответствующую кислоту. Для превращения ее в сахар достаточно воздействия водорода in statu nascendi. Реакцию с синильной кислотой можно затем повторить, и это снова приведет к увеличению углеродной цепи. Подобным образом удалось получить соединения, содержащие до 9 атомов углерода, и возможности этого метода еще полностью не исчерпаны.

Расширение группы вверх естественно пробудило желание познакомиться и с простейшим ее членом. Предполагалось, что глицерозе должен предшествовать сахар с двумя атомами углерода, который следовало бы рассматривать как альдегид первого многоатомного спирта. Опыт подтвердил это предположение: гликольальдегид, легко полученный искусственным образом, оказался копией глицерозы, особенно потому, что он полимеризуется ще-

лочью и образует последний отсутствующий сахар с четырьмя атомами углерода.

Отныне ряд укомплектован до девятого члена, и это должно быть отражено в терминологии. По уже оправдавшему себя принципу номенклатуры органической химии сахара обозначаются греческими числительными с издавна принятым окончанием «оза», вследствие чего появляются слова: пентоза, гептоза, ноноза. Естественно, что в качестве гексоз фигурируют давно известные сахара.

В хаосе очень похожих друг на друга веществ не смог бы сориентироваться даже опытный химик, если бы он пользовался только старыми методами идентификации. Так, например, все эти сахара дают одинаковую реакцию Троммера, и не менее чем шесть из них сбраживаются дрожжами. Даже оптические исследования, как правило, не могут окончательно решить задачу. По-видимому, в этих условиях новый реагент, образующий со всеми сахарами характерные соединения, приобретает особую ценность. Это — ароматическое основание, фенилгидразин, известное врачам благодаря тому, что применяется для доказательства наличия виноградного сахара в спорных случаях диабета. Именно использование этого соединения дало возможность определить состав описанной выше группы сахара.

Ранее одно замечательное явление было затронуто только вскользь. Я говорю о том факте, что некоторые члены этой группы, несмотря на одинаковый состав и строение, внешне совершенно непохожи. В качестве примера могут служить три гексозы: виноградный сахар, галактоза и манноза. Подобные вещества раньше называли «физическими изомерами», так как для химической теории они были загадкой. Их существование стало понятным только благодаря пространственному рассмотрению молекулы, и поэтому дальнейшие исследования группы сахаров теснейшим образом связаны с молодой химической наукой — стереохимией. Важнейшим разделом ее является теория асимметрического атома углерода. Она получила развитие в результате исследования таких органических соединений, которые подобно сахарам вращают плоскость поляризации.

Основополагающими исследованиями были здесь замечательные работы Л. Пастера о винных кислотах. Пастер открыл оптический антипод обычного правовращающего соединения с тем же названием — левая винная кислота. Оба соединения так похожи, что отличить их можно только с помощью поляризационного аппарата или в кристаллическом состоянии благодаря положению гемиэдрической поверхности. Соединяясь друг с другом, они образуют оптически неактивную винную кислоту, которая при помощи особых операций может быть вновь разделена на два антипода. С точки зрения оптики и кристаллографии они относятся друг к другу, как правая рука к левой, или, что то же самое, как несимметричный предмет к своему зеркальному отражению.

Для проницательного Пастера причины этого явления не остались тайной, он нашел их в асимметрическом строении химической молекулы. Идти дальше ему помешало тогдашнее состояние общей теории. Только с переходом к теории строения появилась возможность развить стереометрические поло-

жения Пастера. В 1874 г. это было сделано Ле Белем и Вант-Гоффом в теории асимметрического атома углерода. Они объясняли оптическую активность наличием асимметрического атома, т. е. атома, связанного с четырьмя различными массами атомов углерода.

В настоящее время правильность гипотезы, особенно для группы сахаров, подтверждена многочисленными убедительными наблюдениями. В молекуле гексоз не меньше четырех асимметрических атомов углерода, пентозы содержат их три, у гептоз и так далее число их непрерывно растет. Поэтому принято, что все природные сахара оптически активны. Конечно, имеются и неактивные члены семейства, получаемые синтезом. Но их существование не противоречит теории, так как они, как и виноградная кислота, состоят из двух оптически противоположных изомеров и аналогично ей могут разлагаться на оба активных соединения.

Однако несравненно больший интерес заслуживают выводы данной теории относительно числа изомеров: так как каждый отдельный симметрический атом углерода обусловливает существование двух форм, то простой подсчет показывает, что может существовать не меньше чем 16 пространственно различных гексоз. Экспериментальное изучение группы сахаров дало замечательную возможность сравнить результаты умозаключений с действительностью, а так как опыты дали положительные результаты в самом широком смысле, то это явилось убедительным аргументом в пользу данной гипотезы. В то время как десять лет назад были известны только две гексозы одинаковой структуры, сейчас из 16 предсказанных форм получены десять. Правда, из четырех оптических пар можно назвать только одну — виноградный сахар и его оптический антипод, полученный синтетически. Конечно, шесть последних гексоз еще нужно найти, но в их существовании, исходя из имеющейся аналогии, едва ли приходится сомневаться, и методы, использованные до сих пор, по-видимому, вполне достаточны для их получения. Точно так же обстоит дело и с приобретающими все более возрастающее значение пентозами, где из восьми теоретически возможных форм половина уже известна.

Еще очень много пробелов в наших знаниях о сахарах с большим числом углеродных атомов, число изомеров которых увеличивается в квадратичной зависимости. Так, например, из 32 гептоз получены только 6, а из 128 нonoз — 2. Однако эти соединения до сих пор в природе не встречались и поэтому представляют только второстепенный интерес, их систематическое исследование можно отложить на более позднее время.

После того как эксперимент создал для теории такое основание, возникла мысль использовать новый фактический материал для классификации сахаров и их многочисленных производных. Но для этого необходимо определить для каждого соединения пространственное строение, или, выражаясь геометрически, конфигурацию молекул. В последние годы эта задача решена для всех важнейших сахаров. Оказалось удобным использовать для изображения результатов стереохимических исследований прежние, давно известные формулы, внеся в них небольшие изменения. Посвященному в тайны органической химии современные конфигурационные формулы рассказы-

вают с математической ясностью и краткостью и о уже фактически подтвержденных, и о еще только предполагаемых метаморфозах простого сахара. По-видимому, можно сказать, что на этом их морфология и систематика пока закончены.

Между тем перед синтезом сахаров встали новые проблемы. Виноградный сахар, благодаря своей альдегидной группе, наделен в значительной мере способностью вступать в различнейших вариантах в соединения с другими органическими веществами. Такие соединения названы глюкозидами. Они широко распространены в растительном мире и составляют излюбленный объект химических исследований. В качестве примера здесь можно упомянуть амигдалин, составную часть горького миндаля, и салицин, излюбленное средство древней медицины. Все подобные соединения при нагревании с разбавленными кислотами разлагаются с образованием сахара. До 1879 г. лишь природа была источником получения глюкозидов. Но именно в 1879 г. А. Михаэль сумел получить некоторые из них. Но его метод был ограничен фенольными производными и, кроме того, был очень трудоемким и малоэффективным, так что с тех пор он практически не использовался. В этих условиях очень кстати был новый метод, открытый менее чем через год и отличающийся простотой. Он основан на действии соляной кислоты и позволяет соединить сахар со спиртами, оксикислотами и некоторыми фенолами. С тех пор мы смогли получить глюкозиды обычного спирта, глицерина, молочной кислоты, резорцина и т. д. Одновременно с этим изучение новых простых соединений позволило сделать очень важные выводы о структуре целого класса органических веществ и привело к ошеломляющему выводу: между глюкозидами и сложными углеводами нет принципиальной разницы. Сложные углеводы можно рассматривать как глюкозиды сахаров. Об этом свидетельствуют, во-первых, их расщепление кислотами и ферментами и, во-вторых, те результаты, которые были достигнуты с помощью синтеза в этой трудной области.

Под влиянием сильных кислот молекулы виноградного сахара, если нет иного подходящего объекта, соединяясь друг с другом, образуют, в зависимости от условий, различные полисахариды. Большого внимания заслуживает сахар, изомер мальтозы, названный поэтому изомальтозой. Первоначально это был синтетический продукт, привлекающий мало внимания, но вскоре он приобрел практическое значение, после того как Линтнер нашел его в пиве и раскрыл его роль в дображивании, имеющем важное значение для производства напитков. Сейчас известно, что изомальтоза образуется в большом количестве при ферментативном разложении крахмала или гликогена и, быть может, в будущем будет представлять для физиолога такой же интерес, как и мальтоза. Если действие соляной кислоты на виноградный сахар продолжается более длительное время, то происходит процесс синтеза, промежуточным продуктом которого является изомальтоза, а конечным продуктом — сложные вещества, близкие к декстринам.

Хотя эти успехи невелики по сравнению с внушительным числом природных полисахаридов, но их вполне достаточно, чтобы доказать принципиальную возможность синтеза. Конечно, придется пройти еще длинный

путь, прежде чем станет возможным искусственное получение крахмала и целлюлозы, и если кто захочет его пройти, то он хорошо сделает, если подыщет новое более быстрое средство передвижения. А в том, что конечная цель вполне досягаема, уже сейчас не может быть сомнений.

Мы подошли к последним достижениям в области синтеза и некоторые из вас спрашивают себя с удивлением, что могло побудить меня так подробно останавливаться на этих проблемах здесь, на собрании врачей. В действительности мне самому это предприятие казалось бы рискованным, если бы речь шла исключительно о делах химии, если бы не было надежды, что результаты работы по синтезу вскоре выйдут за рамки химии и будут влиять на биологические исследования. Насколько значительным может оказаться это влияние, я покажу ниже.

Никакое другое физиологическое изменение сахара не исследовано так подробно, как его расщепление на углекислоту и спирт в результате дрожжевого брожения. Используемый с древнейших времен процесс приготовления алкогольных напитков еще и нашим поколением объясняется по-разному, но спор об этом имел принципиальное значение, ибо алкогольное брожение по праву считается прототипом всех процессов брожения. Благодаря значительным исследованиям Пастера мы уже 30 лет назад узнали, что точка зрения, которую защищали Шванн и другие, правильна, т. е. брожение представляет собой жизненный акт фермента [11*]. Благодаря удивительному прогрессу бактериологии стало известно большое число морфологически различных дрожжей. Хотя все они образуют спирт из виноградного сахара, вследствие выделения побочных продуктов они придают перебродившим жидкостям различный вкус. Эти новые работы очень важны и полезны для технологии бродильных производств и микологии, но, к сожалению, в них отсутствует химический подход. Единственное, что сделано в этом направлении в последние десятилетия, это проверка некоторых природных углеводов на сбраживаемость. В результате оказалось, что между тремя гексозами: виноградным сахаром, плодовым сахаром и галактозой нет существенного различия.

Теперь новое вещество исследуется несравненно разностороннее. Сразу же решающее значение приобретает стереохимический подход, так как способность к брожению зависит от геометрического строения молекулы. В противоположность обычному виноградному сахару, его левовращающий антипод остается совершенно неизменным при соприкосновении с дрожжами. То же самое справедливо и для галактозы и фруктозы. Правда, нечто похожее наблюдал Пастер на примере винной кислоты, где правая форма быстрее окисляется плесневым грибком, чем левовращающая кислота, то же самое свойство обнаружили позднее и у некоторых бактерий. Но спиртовое брожение, это, нечто иное, чем горение. Кроме того, здесь мы имеем дело не с противоположностью правой и левой форм: из двенадцати известных гексоз сбраживаются лишь четыре. Это справедливо не только для отдельных видов, но и для большого ряда морфологически различных дрожжей. Очевидно, дрожжи при выборе стереоизомерных сахаров превосходно ориентируются в их геометрии. Тем более удивительно, как легко их обмануть алгебраически.

Как установлено опытным путем, бактерии не могут отличать сахара с тремя и девятью атомами углерода от сахаров с шестью атомами: например, глицероза и ноноза сбраживаются так же, как гексозы.

Мы стоим здесь перед совершенно новым и, я, пожалуй, могу сказать, поразительным фактом: обычные функции живого существа больше зависят от молекулярной геометрии питательных веществ, чем от их состава. Объяснение этого факта является для биологии задачей принципиального значения, так как то, что характерно для спиртового брожения, несомненно, встретится mutatis mutandis и в других бродильных процессах или вообще при изучении обмена веществ живого организма. И не надо ставить химикам в вину то, что они пытаются решить вопрос со своих, химических позиций. Белковые вещества являются важнейшим химическим агентом живой клетки. Они оптически активны и, естественно, тоже имеют асимметричное строение молекул. Кроме того, так как они образуются из углеводов в растениях, можно предположить, что их геометрия в основном такая же. Если какой-либо сахар соприкасается с белком дрожжевых клеток, то, по-видимому, их взаимодействие и сбраживание этого сахара происходят только тогда, когда геометрическое строение его молекулы не намного отличается от строения природных сахаров. Проверка этого предположения не составит особых трудностей, так как можно провести опыты по кормлению сахарами различных живых существ, растений, животных и микроорганизмов.

Очевидно, что при исследовании не стоит ограничиваться только сахарами с различной геометрической структурой, можно варьировать и содержание углерода. В определенный мере подобные опыты уже проводили Кюльц, Фойт и Кремер для того, чтобы проследить образование гликогена в организмах животных. Они пришли к замечательному выводу, что при образовании гликогена существует аналогичное различие сахаров, как и по способности сбраживаться. Кроме того, исходя из этих опытов можно сделать вывод, что организм животного способен образовывать виноградный сахар из его стереоизомеров, маннозы и галактозы. И наоборот, в организме млекопитающего галактоза образуется, по всей вероятности, из виноградного сахара, содержащегося в пище. Этим преобразованиям, которые раньше были загадкой, стереохимия дает простое объяснение, так как нужно только предположить, что из пяти алкогольных групп молекулы одна временно окисляется в кетонную, а затем опять восстанавливается. Поскольку нечто подобное уже осуществлялось искусственным образом и, кроме того, окисление и восстановление является излюбленными методами живой клетки, физиологическая химия, пожалуй, едва ли будет медлить с использованием этой точки зрения для изучения углеводов в организме.

Изучая скармливание новых сахаров животным, возможно удастся раскрыть процесс, интересный не только биологам, но и очень важный для сельского хозяйства — образование жиров из углеводов. То, что этот процесс происходит в животных организмах, было доказано при исследовании обмена веществ, но намного совершеннее он протекает в растениях, особенно в масличных культурах. Так, уже установлено, что, например, неспелые семена рапса (Brassica) или пиона (Paeonia) содержат в больших количест-

вах сахар и крахмал, которые после созревания или отделения семян от материнского растения при хранении совершенно исчезают и превращаются в жир.

На первый взгляд этот процесс кажется настолько запутанным, что любое сравнение с известными химическими реакциями исключается, ведь речь идет о превращении молекулы с шестью в молекулы с 51 или 57 атомами углерода. В действительности же потребовался лишь небольшой анализ для того, чтобы провести параллель между процессами, происходящими при образовании жиров, и простыми уже известными явлениями.

Глицерин, содержащийся в жирах, может образовываться из виноградного сахара при присоединении четырех атомов водорода и расщеплении углеродной цепи, и наоборот, он сам превращается в глицерозу и сахар. Затем, чтобы понять, как из сахара образуется стеариновая и олеиновая кислоты, нужно только предположить, что в них три молекулы сахара соединяются через альдегидные группы, как это происходит при синтезе сахаров из формальдегида. Тогда получалась бы молекула с 18 атомами углерода, в которой для образования кислот необходимы были бы еще перестановка и удаление кислорода. Я не сомневаюсь в том, что такие преобразования будут не в столь отдаленном будущем осуществляться искусственным образом.

Для пальмитиновой кислоты с ее 16 атомами углерода, которая очень часто встречается в жирах, такое объяснение было бы достаточным, если предположить, что она построена из одной молекулы гексозы и двух молекул широко распространенных в растительном мире пентоз. Не исключено, что пальмитиновая кислота образуется в результате расщепления какой-нибудь системы с 18 атомами углерода. Как раз в этом случае физиологический эксперимент может быть широко использован. Если молекула сахара при образовании жира разрушается не полностью, что я считаю маловероятным, то можно ожидать, что сахара с разным содержанием углерода образуют различные по составу жиры. Если бы опыт удался, то это позволило бы понять естественный процесс образования жиров.

Если бы мы смогли, используя накопленный опыт, создать условия для таких процессов и вне организма дешево получить жиры из сахара, то это было бы открытие огромного экономического значения, так как природа предоставляет в наше распоряжение гораздо больше углеводов, чем жиров.

Несравненно сложнее проследить процессы, благодаря которым растения строят из углеводов и неорганических веществ—азотных и серных соединений, белковые тела. Пока о строении белков будет известно ровно столько, сколько мы знаем сейчас, у нас будет отсутствовать мало-мальски достаточное основание для изучения их образования в природе. Не нужно никаких особых доказательств того, что физиология в будущем тоже должна заняться этим вопросом и что физиологи скоро увидят в этом чрезвычайно важную для себя задачу.

При современных средствах исследований, по-видимому, более перспективно изучение другой, едва ли менее фундаментальной проблемы — объяснения ассимиляционных процессов в зеленых растениях. Под влиянием

солнечного света поглощаемая из воздуха углекислота восстанавливается и превращается в сахар.

Среди многочисленных гипотез о ходе этой реакции наибольшую поддержку, вследствие его простоты, встретило высказанное А. Байером предположение, что в результате окисления угольной кислоты сначала возникает формальдегид. Результаты синтеза, ведущего через альдегид к виноградному сахару, могут служить аргументом в пользу точки зрения Байера. Так же мало ей противоречит и физиологический эксперимент, поскольку хотя свободный формальдегид как для микроорганизмов, так и для высших растений является сильным ядом, его простые соединения, согласно Бокорни, без вреда поглощаются и ассимилируются водорослями. Образование таких безвредных производных альдегида могло бы иметь место и в зеленых растениях. Однако это еще нужно доказать, прежде чем объяснение Байера может быть признано наукой, и сделать это, очевидно, можно только с помощью физиологических исследований.

Тот, кто хочет окончательно понять принципы ассимиляции, должен рассмотреть также специальный вопрос: почему растения вырабатывают только оптически активный сахар, в то время как химический синтез дает неактивные соединения. Это различие казалось Пастеру, создавшему учение о молекулярной асимметрии, таким глубоким, что он считал приготовление активных веществ прямо-таки привилегией живого организма. Благодаря прогрессу науки у когда-то высокочтимой жизненной силы отобрали и это химическое прибежище, и мы теперь в состоянии получать искусственным образом подобные активные субстанции без всякой помощи живых существ. Но здесь имеется существенное различие между природным и искусственным синтезом. В лабораторных опытах сначала получают неактивный продукт, который с помощью дополнительных операций разлагается на активные компоненты, в то время как процесс ассимиляции сразу приводит к образованию активных сахаров одного и того же геометрического ряда.

Тем временем стереохимия углеводов дает этому факту такое объяснение, которое полностью снимает с него покров таинственности. Если к какому-либо активному сахару с помощью синильной кислоты присоединяется новый атом углерода, то, как показывает опыт, синтез тоже протекает асимметрическим образом. А так как в ассимиляции участвуют активные составляющие хлорофилловых зерен, то нетрудно понять, что под их влиянием присоединение шести углеводных атомов друг к другу с самого начала происходит асимметрично, а это ведет к образованию активного сахара.

Возникшая таким образом асимметрия может перейти на все другие вещества, которые образуются из сахара в результате дальнейших преобразований. Это не только сложные углеводы, белковые вещества и жиры, о которых только что шла речь, но также и множество кислот, алкалоидов, красителей, дубильных веществ, эфирных масел, которые флора преподносит нам в величайшем разнообразии. Обо всех этих процессах в отдельности мы почти ничего не знаем, но, по-видимому, химия растений скоро займется ими, и тогда она сможет найти в наших обширных познаниях о группе сахаров немало полезного для своих исследований.

Животный мир заимствует все углеводные соединения, необходимые для построения органов и поддержания жизненных процессов, готовыми из растений. Поэтому синтез в организмах животных встречается намного реже, и его место занимает временное преобразование и затем быстрое разрушение усвоенного материала. Судьба углеводов, образующих основную часть растительной пищи, является характерным примером этого. Включение углеводов в синтез ограничивается, насколько мы в настоящее время знаем, образованием некоторых безазотистых веществ, например жиров. Но им принадлежит важная роль топлива и источника мышечной силы. Поэтому поглощение и окисление углеводов являются важным фактором в обмене веществ животных.

Старая физиология полагала, что она достаточно изучила оба этих процесса. Пока речь шла только о сахаре, крахмале и целлюлозе, вопрос об ассимиляции фактически был довольно прост. Сахар и крахмал растворяются и всасываются в пищеварительном канале, целлюлоза, напротив, считалась неусваиваемой, так как чистая целлюлоза в том виде, в каком она присутствует в хлопке и льне, не изменяется секреторными веществами желудка и кишечника. Только кишечник травоядных животных способен в определенной мере растворять с помощью бактерий это устойчивое вещество.

Сегодня целлюлоза остается еще собирательным наименованием, так как теперь мы благодаря исследованиям Шульце, Толленса, Райса и других знаем, что растения для построения ветвей и стволов применяют кроме обычной целлюлозы, какой она является в хлопке, еще целый ряд других полисахаридов, образуемых из маннозы, галактозы или пентоз. Кислоты и ферменты относительно быстро превращают эти продукты в сахар, и поэтому они легко усваиваются травоядными. Результаты, полученные при изучении этих процессов, уже используются в агрохимии для оценки питательности различных кормов для скота, и было бы неплохо, используя новые данные, заняться изучением пищеварения человека. Еще скуднее наши знания о сгорании углеводов в организмах животных. С тех пор как Лавуазье определил, что углекислота и вода являются конечными продуктами этого процесса, здесь не было больше существенного прогресса. Но поскольку несомненно, что окислительные реакции в тканях осуществляются постепенно и, по-видимому, сопровождаются простыми процессами разложения, то поиски промежуточных звеньев имели бы большое значение для понимания нормального хода обмена веществ и для изучения его нарушений.

Подобные исследования непосредственно затрагивают интересы практической медицины, ибо ей весьма пригодятся результаты исследований, если удастся определить причины диабета, ацетонурии, ожирения и болезней обмена веществ и лечить расстройства пищеварения и усвоения углеводов.

Успехи физиологической химии, конечно, заслуживают всеобщего признания, но впереди стоят еще более важные задачи. Физиологическая химия выросла одновременно с органической химией и должна прямо или косвенно использовать ее достижения. Хотя смелые ожидания, которые она пробудила 50 лет назад при участии гениального Либиха, сбылись только частично, хотя, несмотря на блестящие открытия в области кормления и пищеварения

животных, процессов брожения и растительной ассимиляции, химия клетки еще полна загадок, причина этого чаще всего заключена в сложности проблемы, а также в несовершенстве применяемых средств исследований.

Казалось бы, что химии животных благодаря ее тесной связи с медициной гарантированы интерес и поддержка широких кругов, однако в последние годы такие ученые, как Хоппе-Зейлер [12*] и Коссель [13*], публично жаловались, что их наука не находит в большинстве немецких высших учебных заведений должного внимания и помощи.

В еще худшем положении находится растительная химия. В агрохимических лабораториях предпочтение отдается практическим вопросам земледелия и животноводства. Большинство ботанических институтов в Германии так плохо оборудовано для химических исследований, что вынуждено удовлетворяться постановкой несложных аналитических опытов. Отсюда ясно, что сведения об удивительном открытии Гельригеля [14*] и Вильфарта относительно прямой ассимиляции атмосферного азота бобовыми растениями должны были попасть во Францию, чтобы их там обобщили с химической точки зрения, или что начатые Ю. Саксом десять лет назад остроумные качественные исследования возникновения углеводов в зеленых растениях только в последние годы доведены до конца химиками одного английского пивоваренного завода. Хотя для науки все равно, какая нация вносит в нее наибольший вклад, но если хотя бы физиологическая химия встретила больше внимания, особенно со стороны ботаники, то это бы больше соответствовало традициям и авторитету химии в Германии.

Несостоятельны оговорки, что химии еще рано заниматься сложными составными частями клетки. О противоположном свидетельствуют недавние исследования хряща Шмидебергом и нуклеиновых кислот Косселем. Еще меньше верится, что специалисты по органической химии не заинтересуются и не помогут при этом. В условиях стремительного прогресса синтеза не далеко то время, когда проблемы, за которые мы теперь взялись, исчерпают себя, и когда большое число хорошо обученных специалистов будет готово с современными методами анализа и синтеза взяться за систематическое изучение белковых веществ. Это случится тем раньше и с бо́льшими перспективами на успех, чем лучше будет подготовлена почва для наблюдений и чем глубже будут вопросы, поставленные перед химическим экспериментом.

Принципиальное различие между миром животных и растений и в химическом отношении еще меньше, чем в морфологическом. Поэтому было бы неестественным стремление односторонне решить химическую загадку жизни. Эта большая задача является единой задачей для физиологии обоих царств. И для объединенных сил обеих наук эта работа остается все еще довольно большой, но в конце концов результаты сполна вознаградят за все труды. Помимо неисчислимых выгод, которые могут дать биологическим наукам подобные достижения, решение этой задачи должно иметь следствием поток практических открытий, которые обогатят важнейшие отрасли хозяйства, земледелие и другие сельскохозяйственные промыслы.

Исследование углеводов, о которых я только что рассказал, тоже можно назвать маленьким шагом вперед по пути к этой далекой цели.

ЗНАЧЕНИЕ СТЕРЕОХИМИИ ДЛЯ ФИЗИОЛОГИИ *

Пространственное изучение химических молекул, которое началось с открытия Пастером асимметрии у винных кислот, уже давно приобрело фундаментальное значение для органической химии благодаря теории асимметрического атома углерода, созданной Вант-Гоффом и Ле Белем. По-видимому, результаты этого подхода к структуре молекул мало известны в кругах физиологов, поэтому я хочу попробовать показать на ряде важных примеров, насколько полезно они могут быть использованы при исследовании некоторых биохимических явлений.

После исследований Био в начале этого века стало известно, что организм предпочитает создавать оптически активные углеродистые соединения, которые, согласно Пастеру, следует считать асимметричными молекулами. Со времени знаменитых опытов Пастера известно также, во-первых, о сбраживаемости виноградной кислоты плесневыми грибками [1], причем сначала окисляется правая винная кислота, и, во-вторых, о том, что два оптических антипода перерабатываются организмом с различной скоростью. С тех пор многократно использовался метод получения оптически активного вещества из рацемата посредством частичного сбраживания. При этом применялись плесневые, расщепляющие и лучистые грибки. Э. Бухнер [2*] доказал на примере фумаровой и малеиновой кислот, на которые Penicillium glaucum и Aspergillus действуют неодинаково [2], что те же самые различия существуют и в случае ненасыщенных соединений, различных по своей пространственной конфигурации.

Пьютти [3] при изучении аспарагинов, один из которых сладкий на вкус, а другой безвкусный, установил, что и высокоразвитые организмы различным образом действуют на пару оптических антиподов. Пастер [4] объяснил это явление как результат оптической асимметрии вещества, из которого состоят нервы.

Первые исследования углеводов и глюкозидов дали еще больший фактический материал для изучения связи между пространственным строением молекулы или, как теперь обычно говорят, конфигурацией молекулы и биологической активностью [3*]. В частности, они дали мне возможность исследовать со стереохимической точки зрения спиртовое брожение в качестве типичного

---

[1] Несколько лет назад В. Пфеффер провел обширные и весьма полезные исследования этого явления.— Jahrb. wiss. Bot., 28, 205.

[2] Ber. chem. Ges., 25, 1161.

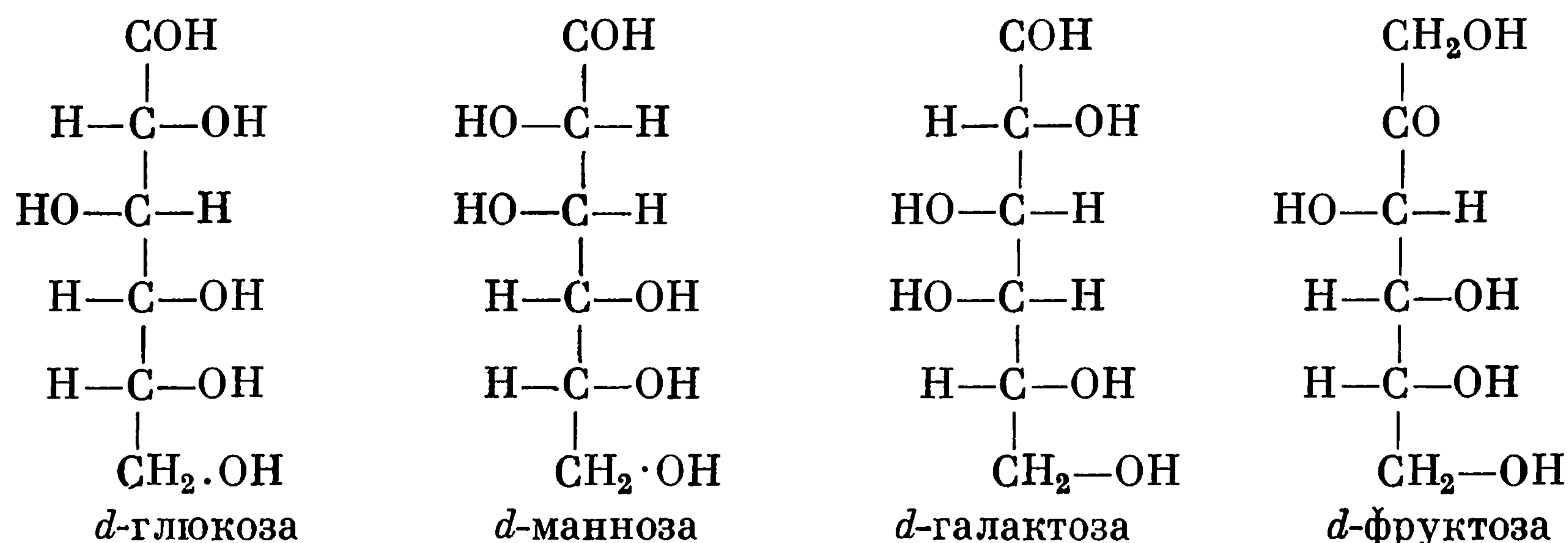
[3] C. r. Acad. sci., 103, 134.

[4] Ibid., 103, 138.

процесса брожения. Соответствующие наблюдения разбросаны в ряде отдельных статей [5] и часто скрыты за преобладающим в них химическим содержанием. Поэтому мне кажется целесообразным представить их здесь во взаимосвязи и одновременно устранить некоторые ошибки, обусловленные ограниченной формой прежних публикаций.

КОНФИГУРАЦИЯ И СПИРТОВОЕ БРОЖЕНИЕ МОНОСАХАРИДОВ

Хотя благодаря применению синтеза теперь известны моносахариды разнообразнейшего состава, содержащие от двух до девяти атомов углерода, ниже речь пойдет преимущественно о гексозах $C_6H_{12}O_6$. Среди 11 известных альдогексоз только *d*-глюкоза (виноградный сахар), *d*-манноза и *d*-галактоза проявляют способность к сбраживанию, а среди кетогексоз, число которых в последнее время значительно возросло благодаря работам Л. де Брюина и Ван Экенштейна, только *d*-фруктоза отличается этим свойством [6]. Правилу Пастера вполне соответствует тот факт, что на оптические антиподы этих четырех сахаров дрожжи не действуют, и что, вследствие этого, при обработке рацематов разлагается только половина вещества. Для всех альдогексоз и фруктозы конфигурация установлена в соответствии с теорией асимметрического атома углерода. Поэтому можно дискутировать только о ее влиянии на способность сбраживаться. Достаточно наглядно показать конфигурацию четырех сбраживаемых сахаров:



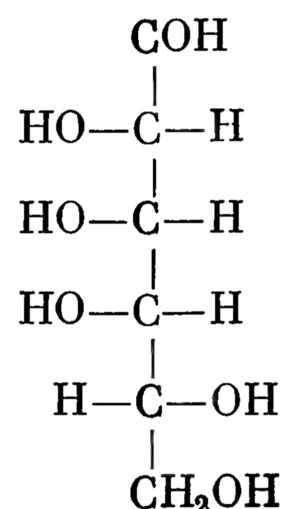
Из формул видно, что *d*-фруктоза по своему пространственному строению полностью идентична виноградному сахару и маннозе, так как расположение трех асимметрических атомов углерода, которые она содержит, такое же, как и у этих сахаров, и это стереоизомерное сродство является, очевидно, определяющим для дрожжей, ибо все до сих пор проверенные сахаромицеты, которые вызывают алкогольное брожение, перерабатывают эти сахара с приблизительно одинаковой легкостью. Однако это сходство проявляется и в химических превращениях, так как глюкозу, маннозу и фруктозу можно связать друг с другом различными переходами. По своей конфигурации от

5 Ber. chem. Ges., 1894 и 1895.

6 Так как нет надежных доказательств существования псевдофруктозы, которая, по-видимому, тоже должна сбраживаться.

них дальше отстоит *d*-галактоза. Этому соответствует и отношение ее к дрожжам: *d*-галактоза сбраживается всеми дрожжами, без исключения, медленнее, чем виноградный сахар, а некоторые виды дрожжей, например Sacch. apiculatus и Sacch. productivus, вообще ее не сбраживают.

Остальные гексозы, которые не сбраживаются, отличаются от предыдущих форм тем, что отдельные или даже все гидроксильные группы имеют противоположное положение. В какой степени этих незначительных отличий достаточно для того, чтобы дрожжи сбраживали сахара, показывает пример *d*-талозы, которая имеет следующую формулу:



По своим свойствам *d*-талоза находится в таком же отношении к *d*-галактозе, как манноза к глюкозе: положение обеих верхних гидроксильных групп такое же, как у *d*-маннозы, обеих средних — как у галактозы, а нижних — идентично глюкозе, маннозе и галактозе. Если, несмотря на это, *d*-талоза не сбраживается, то отсюда следует, что не положение отдельных гидроксильных групп, а только их комбинация, т. е. общая конфигурация, является определяющей. Имеются ли среди пяти из предусмотренных теорий, но до сих пор неизвестных альдогексоз, сбраживаемые формы, предвидеть нельзя, но это не имеет для нас принципиального значения.

Описанные выше явления я наблюдал еще до важного открытия Бухнера; я обнаружил, что спиртовое брожение может осуществляться и без дрожжевых клеток или, что, другими словами, существует растворимый фермент зимаза, который вызывает брожение. В то время я не сомневался, что между конфигурацией гексоз и химических реагентов дрожжевой клетки должна существовать определенная связь, и выразил это мое убеждение, предложив вместе с Тирфельдером гипотезу о стереохимическом сродстве сахаров и фермента брожения [7].

Однако, чтобы создать более прочное основание для этой гипотезы, мне казалось необходимым прежде всего расширить область исследования до выделяемых из организма ферментов, что тогда еще не было возможным по отношению к спиртовому брожению. Все же такую возможность я получил, когда были синтезированы искусственные глюкозиды спиртов, а достигнутые при этом результаты можно частично использовать и при исследовании природных полисахаридов.

---

[7] Ber. chem. Ges., 27, 2031.

КОНФИГУРАЦИЯ И ФЕРМЕНТАТИВНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ГЛЮКОЗИДОВ[8]

В результате нагревания альдоз с очень слабым спиртовым раствором соляной кислоты образуются, как правило и как я уже показывал на многих примерах, одновременно два изомерных глюкозида, которые различают как α- и β-соединения.

Предположив, что они стереоизомерны, я для обоих метильных производных виноградного сахара разработал следующие формулы[9]:

```
H—C—OCH3              CH3O—C—H
  •                          •
H—C—OH    \                H—C—OH    \
  •         O                •         O
HO—C—H    /               HO—C—H    /
  •                          •
H—C                        H—C
  •                          •
H—C—OH                     H—C—OH
  •                          •
  CH2OH                      CH2OH
```

Обработка обоих соединений старейшим из известных расщепляющих глюкозиды ферментом — эмульсином показала, что β-соединение расщепляется им очень легко на виноградный сахар и метиловый спирт, как видно из следующего опыта: одна часть продажного эмульсина, приготовленного из горького миндаля, заливается раствором двух частей β-метилглюкозида в 20 частях воды, взбалтывается недолгое время для того, чтобы как можно лучше растворить фермент, затем смесь содержится 20 ч в термостате при 30—35°.

Определение наличия виноградного сахара, которое можно провести прямым титрованием, используя раствор Фелинга, показывает, что при этом расщепляется более 90% глюкозида. В таких же точно условиях α-метилглюкозид заметно не гидролизуется.

Совершенно по другому обстоит дело с ферментами, содержащимися в пивных дрожжах. Один из них, о котором ниже будет идти речь подробнее, расщепляет α-метилглюкозид и оставляет нетронутым β-соединение. Чтобы дать представление об условиях, при которых проявляется это различие, я хочу подробно описать еще один опыт. Одна часть α-метилглюкозида обрабатывается в течение 20 ч в термостате при 30—35° десятью частями фермент-

---

[8] Ср. мои статьи: Ber. chem. Ges., 27, 2985, 3479; 28, 1429, 1508, 1145.

[9] Основания, говорившие в пользу этой точки зрения, я здесь не буду повторять. Если они, против ожидания, не подтвердятся и различие обоих глюкозидов позднее охарактеризуют как структурную изомерию, то, хотя этот специальный случай выпал бы из стереохимической теории, выводы данного исследования от этого не пострадали бы.

ного раствора, полученного в результате пятичасового экстрагирования одной части воздушно-сухих дрожжей (чистая культура, тип Frohberg) в 15 частях воды при 30°. Титрование раствором Фелинга показывает, что половина глюкозида превратилась в сахар. При тех же условиях β-метилглюкозид совершенно не изменяется.

Этил- и фенилглюкозиды [10], известные до сих пор только в одной форме, проявляют те же различия. Итак, несомненно, существует редкое различие в свойствах α- и β-производных виноградного сахара, так что мы таким образом легко можем распознавать оба вида, в то время как химических реактивов для этих целей нет.

Однако уже упоминалось, что пока нельзя с уверенностью исключить возможность структурной изомерии α- и β-глюкозидов. Поэтому все эти наблюдения не дают строгого доказательства зависимости действия ферментов от конфигурации. К счастью, подобные изменения отпадают по отношению к двум метильным производным *l*-глюкозы, которые я назвал α-метил-*l*-глюкозидом и β-метил-*l*-глюкозидом и которые, несомненно, являются зеркальным отображением соответствующих *d*-соединений. Оба эти *l*-глюкозида не поддаются воздействию ни дрожжевого фермента, ни эмульсина. Поэтому здесь мы имеем дело с совершенно аналогичными различиями — со случаем различной сбраживаемости *d*- и *l*-глюкоз и других оптических антиподов, вызываемой разными дрожжами или другими возбудителями брожения.

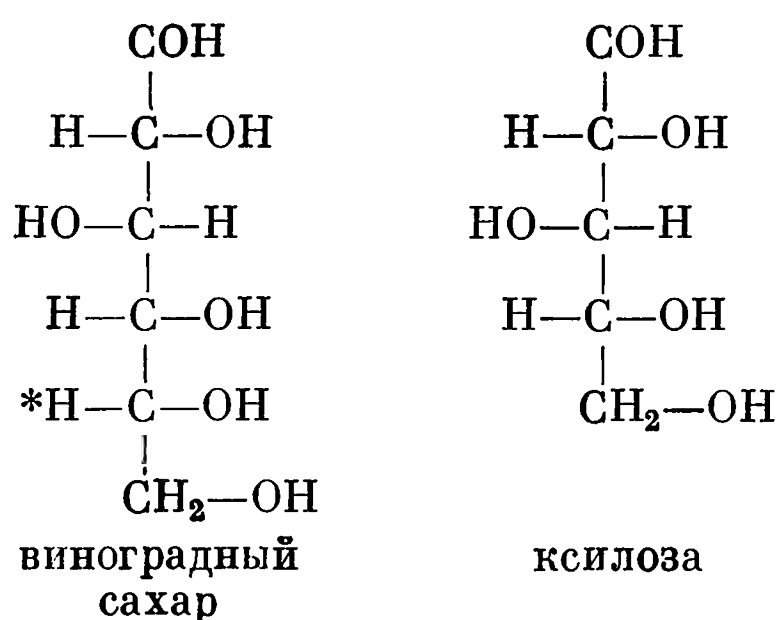
Не менее интересны свойства глюкозидов, производных от других гексоз. Здесь прежде всего следует рассмотреть производные сбраживаемых сахаров. Известны оба метильных соединения *d*-галактозы, из которых одно гидролизуется эмульсином, другое — дрожжевым ферментом. Однако процесс идет медленнее, чем в случае *d*-глюкозидов, так что различие приблизительно соответствует разной скорости при спиртовом брожении виноградного сахара и галактозы. В поразительном противоречии с этим находится поведение метильного производного *d*-маннозы, которая сбраживается так же, как и *d*-галактоза. Однако это производное устойчиво как к эмульсину, так и к дрожжевому ферменту, точно так же, как и его оптический антипод — метил-*l*-маннозид. К сожалению, второй метил-*d*-маннозид не найден.

Наконец, все проведенные к настоящему времени глюкозиды пентоз, метилпентоз и гептоз индифферентны к обоим ферментам. Глюкозидная группа в этих соединениях, несомненно, имеет такое же строение, как и в производных виноградного сахара и галактозы, поэтому, очевидно, что причина различной активности ферментов заключена в конфигурации молекулы сахара.

Особенно поучительным является пример обоих ксилозидов. Как показывают следующие формулы, ксилоза имеет конфигурацию, совершенно схожую с конфигурацией виноградного сахара:

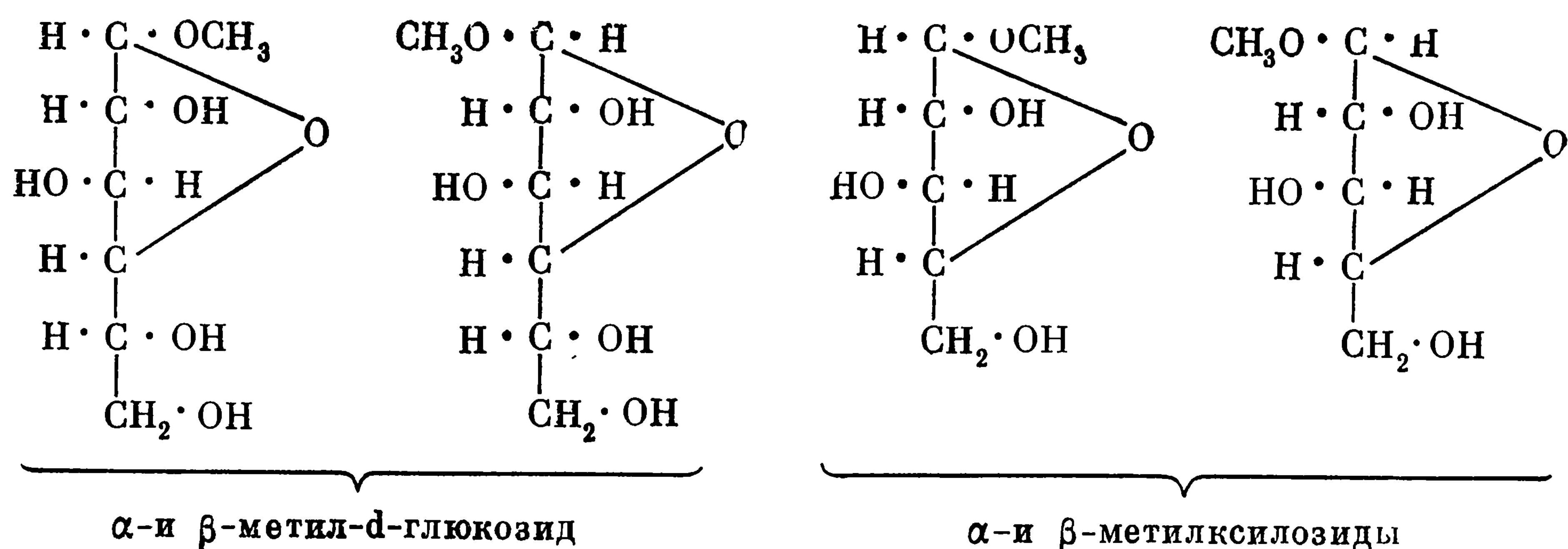
---

[10] См. с. 143.



виноградный сахар — ксилоза

Молекула ксилозы лишь меньше на одно звено, отмеченное звездочкой, в формуле виноградного сахара. Теперь очевидно, что при образовании глюкозидов данный атом не играет определяющей роли. Скорее этот процесс, как свидетельствует имеющийся сейчас опыт, протекает у четырех верхних углеродных атомов молекулы. Поэтому можно предположить, что глюкозидные группы у производных ксилозы и виноградного сахара построены одинаково как структурно, так и пространственно. Чтобы сделать это нагляднее, я сопоставляю здесь конфигурационные формулы четырех соединений, для которых я использовал предпочитаемую мной общую структурную формулу глюкозидов:



α-и β-метил-d-глюкозид — α-и β-метилксилозиды

Итак, индифферентность ксилозы к эмульсину и дрожжевому ферменту показывает, какое незначительное различие является определяющим для активности этих веществ, или, другими словами, как еще примитивны наши представления о строении химических молекул, которыми мы обладаем, несмотря на весь прогресс структурной химии и стереохимии. Дальнейшее изучение ферментативных процессов, как мне кажется, призвано углубить наши знания о молекулярном строении сложных углеродных соединений.

Опыт, накопленный при изучении кетозидов, несравненно беднее, чем наши данные об альдозидах. Единственный кристаллизующийся продукт этого вида — метилсорбозид — не изменяется под действием эмульсина.

Синтетические глюкозиды	Эмульсин	Дрожжевой энзим
Альдозиды		
Гексозиды		
α-метил-*d*-глюкозид	—	+
β-метил-*d*-глюкозид	+	—
α-метил-*l*-глюкозид	—	—
β-метил-*l*-глюкозид	—	—
α-этил-*d*-глюкозид	—	+
фенил-*d*-глюкозид	+*	—
α-метил-*d*-галактозид	—	+
β-метил-*d*-галактозид	+	—
метил-*d*-маннозид	—	—
метил-*l*-маннозид	—	—
метиларабинозид	—	—
α-Метилксилозид	—	—
β-Метилксилозид	—	—
Метилрамнозид	—	—
Метилглюкогептозид	—	—
Кетозиды		
Метилсорбозид	—	—
Метилфруктозид (не кристаллизуется)		+

Природные глюкозиды	Эмульсин	Дрожжевой энзим
Производные *d*-глюкозы		
салицин	+*	—
гелицин	+*	—
эскулин	+*	—
арбутин	+*	—
кониферин	+*	—
филлирин	—*	
апиин	—	—
сирингин	+*	—
сапонин	—	—
флоридзин	—*	—
миндальный нитрилглюкозид (наполовину искусств.)	+	—
(Производное дисахарида) амигдалин	+*	—
(Производное рамнозы) кверцитрин	—	

Примечание. + имеет место гидролиз; — гидролиза нет; * данные других авторов.

В отличие от него сиропообразный продукт, полученный из *d*-фруктозы и метилового спирта, частично расщепляется дрожжами, так что, по всей вероятности, кетозиды обладают теми же свойствами, что и альдозиды.

Ниже наглядно сопоставляется отношение различных глюкозидов к к эмульсину и дрожжевому ферменту. Наблюдения других авторов отмечены звездочками. За синтетическими продуктами следуют природные глюкозиды, но два первых — салицин и гелицин, как известно, также синтезированы Михаэлем. Наполовину природным продуктом является полученный мной из амигдалина миндальный нитрилглюкозид.

Природные глюкозиды являются большей частью производными фенола и принадлежат, очевидно, к β-ряду, так как на них не действует эмульсин, но они сбраживаются дрожжевым ферментом. Некоторые из них, например филлирин, апиин, сапонин и флоридзин, также учтойчивы к эмульсину, хотя они и представляют собой производные виноградного сахара. Чем обусловлена эта индифферентность, мы пока еще не можем определить. Действие ферментов на ряд других сложных глюкозидов нельзя проверить, так как последние нерастворимы в воде.

Своеобразный случай представляет собой амигдалин. Он является не простым производным виноградного сахара, а производным какого-то дисахарида — вероятно, мальтозы. На него действует как эмульсин, так и дрожжевой фермент, но совершенно различным образом. Первый дает, как известно, горькоминдальное масло, синильную кислоту и виноградный сахар. В отличие от эмульсина действие дрожжевого фермента ограничивается отщеплением от амигдалина одной молекулы виноградного сахара. Наряду с этим образуется миндальный нитрилглюкозид, устойчивый к действию дрожжей, но разлагаемый эмульсином на горькоминдальное масло, синильную кислоту и виноградный сахар [11].

КОНФИГУРАЦИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ И ДЕЙСТВИЕ НА НИХ ФЕРМЕНТОВ

Хотя наблюдения ферментативного гидролиза полисахаридов чрезвычайно многочисленны, материал, который представлял бы интерес для рассматриваемого вопроса, ограничивается несколькими работами по дисахаридам и не позволяет сделать каких-либо бесспорных выводов, как это имеет место в отношении глюкозидов.

В настоящее время известны семь дисахаридов гексоз: четыре природных — тростниковый сахар, мальтоза, молочный сахар и трегалоза; три синтетических: мелибиоза, образующаяся в результате частичного гидролиза мелитриозы: тураноза, полученная аналогичным образом из мелицитозы, и, наконец, изомальтоза, синтезированная из виноградного сахара и в чистом виде не известная. Мальтоза и молочный сахар со структурно-химической точки зрения поразительно похожи, как показывают образование озазонов и реакции с ледяной уксусной кислотой. Я считал вполне вероят-

---

[11] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 28, 1508.

ным, что они являются стереоизомерами, хотя получить точные доказательства этого трудно. Полагая, что эти сахара содержат глюкозидоподобные группы, я пока предложил для обоих сахаров одинаковую структурную формулу:

$$\underbrace{\text{CH}_2\text{OH—CHOH—}\underset{\mid__________\text{O}__________\mid}{\text{CH—CHOH—CHOH—CH}}\text{—O—CH}_2\text{—(CHOH)}_3\text{—CHOH—COH}}_{\text{молочный сахар}}$$

остаток галактозы — остаток глюкозы

молочный сахар

Изомерия обусловлена, с одной стороны, тем, что половина молекулы, стоящая с левой стороны, обладает в одном случае конфигурацией виноградного сахара, в другом — имеет конфигурацию галактозы. В дополнение к этому будут выявлены, по всей вероятности, еще и различия в конфигурации глюкозидных групп, так как оба сахара, аналогично α- и β-метилглюкозидам, резко отличаются своим отношением к эмульсину и дрожжевому ферменту. Эмульсин легко расщепляет молочный сахар, в то время как мальтоза полностью устойчива к действию этого фермента. И наоборот, дрожжевой фермент гидролизует мальтозу, в то время как молочный сахар остается в тех же условиях нетронутым. Кроме того, как я уже показал, свойства лактоз, содержащихся в кефире и в молочносахарных дрожжах [12], аналогичны свойствам эмульсина.

Синтетическая изомальтоза, вероятно, также является стереоизомером мальтозы. Здесь мои наблюдения ограничиваются изучением действия дрожжевого фермента на этот сахар, причем фермент не вызывает сбраживания изомальтозы.

Мелибиоза, как известно, подобно молочному сахару, является ангидридом молекулы виноградного сахара и молекулы галактозы. Является ли она стереоизомером мальтозы и молочного сахара — решить сейчас, по имеющимся и явно недостаточным данным, нельзя. Однако, судя по взаимодействию с ферментами, это может быть так, ввиду того что она расщепляется ферментом, содержащимся в недобродивших дрожжах, и устойчива к эмульсину.

Как ни недостаточны эти наблюдения, они указывают на то, что здесь имеют место такие же явления, как и в случае глюкозидов. Если только удастся получить синтетические дисахариды и благодаря этому синтезировать большее число стереоизомеров, то, несомненно, будут наблюдаться такие же резкие различия в процессах ферментативного расщепления.

---

[12] Ber. chem. Ges., 27, 2991, 3481.

ДРОЖЖЕВЫЕ ФЕРМЕНТЫ И СБРАЖИВАЕМОСТЬ ПОЛИСАХАРИДОВ[13]

В описанных ранее опытах я имел возможность подробнее познакомиться с дрожжевыми ферментами и при этом одновременно рассмотреть с новой точки зрения более общий биологический вопрос — сбраживаемость полисахаридов. Полученные при этом результаты разбросаны в целом ряде публикаций, поэтому мне кажется необходимым сгруппировать их в этой статье. Перед началом моих исследований точно был известен только один фермент обычных пивных дрожжей — инвертин, который в последнее время ряд авторов для единства номенклатуры называют инвертазой. Как известно, он расщепляет тростниковый сахар на глюкозу и фруктозу. Кроме того, инвертин образует из мелитриозы мелибиозу и фруктозу. Поэтому сбраживаемость тростникового сахара уже давно объясняли тем, что он сначала гидролизуется и только затем продукты расщепления разлагаются на спирт и углекислоту. Раньше общепринятым считалось, что мальтоза и все остальные сбраживаемые полисахариды сбраживаются непосредственно дрожжами. Только в отдельных случаях высказывались сомнения в правильности подобного представления, особенно в отношении мальтозы. В частности, Э. Буркло пытался доказать первичное расщепление мальтозы дрожжевыми ферментами, однако трудности, с которыми он столкнулся при одновременном определении виноградного сахара и мальтозы, были настолько велики, что результаты исследования не могут ни коим образом претендовать на исчерпывающее решение вопроса. Кроме того, с другой стороны, данные его наблюдений противоречат другим многочисленным исследованиям, поэтому, насколько я знаю, они не признаны ни одним энзимологом. К. Линтнер также наблюдал расщепление мальтозы экстрактом высушенных дрожжей, но описал это явление вскользь и не обсудил его значение, так что эти исследования не привлекли внимания.

Благодаря использованию фенилгидразина, применение которого намного облегчило возможность отделения виноградного сахара от неизменяемой мальтозы или вообще, моносахаридов от полисахаридов, я смог достоверно решить этот вопрос [14]. Оказалось, что из высушенных дрожжей легко можно приготовить водный экстракт, который хорошо гидролизует не только тростниковый сахар, но также и мальтозу. Фермент, осуществляющий это действие, отличен от инвертазы, так как он отсутствует в отдельных видах дрожжей, содержащих инвертазу и, кроме того, обладает свойством, которого лишена инвертаза, очищенная посредством многократного осаждения с помощью спирта: он действует на мальтозу. Большинство энзимологов приняли для фермента, расщепляющего мальтозу, наименование «глюказа». В интересах единого принципа обозначения лучше принять термин «мальтаза», который первым предложил Буркло для фермента, содержащегося в Aspergillus niger, расщепляющего мальтозу. Теперь известен ряд таких мальтаз. Поэтому

[13] Ber. chem. Ges., 27, 2986, 3479; 28, 1429.
[14] См. мою статью в Ber. chem. Ges., 2   1435.

я нашел целесообразным различать их по происхождению, т. е. по организму или отдельному органу, в которых они содержатся, и в соответствии с этим предложил назвать данный фермент дрожжевой мальтозой.

Для большинства опытов с дрожжевыми ферментами, особенно когда это касается инвертазы и мальтазы, можно использовать хорошие пивные дрожжи. Однако лучше применять чистые культуры в том виде, в каком они сейчас имеются в продаже. Я использовал для основных опытов Saccharomyces cerevisiae Typus Frohberg. Самые свежие, тонко спрессованные дрожжи в том виде, в каком они изготовляются в больших количествах непосредственно для пивоваренных заводов, прежде всего нужно 2—3 раза взболтать с десятикратным количеством воды и растереть. Маточный раствор удаляется фильтрацией через фильтр с отсасыванием, который всегда рекомендуется для подобных целей. Воду быстро отсасывают и дрожжи тонким слоем раскладывают на пористые глиняные тарелки и сушат при комнатной температуре на воздухе. При этом они сморщиваются и принимают темно-серую окраску. Через 1—2 дня дрожжи по возможности более мелко растирают и опять сушат на воздухе, пока не образуется рыхлый порошок. Последнюю сушку проводят при температуре 30—35°. В этом состоянии дрожжи можно хранить месяцами, и мальтаза не разрушается. Если нужно использовать фермент, сухие дрожжи заливают 10—15-кратным количеством дистиллированной воды, затем экстрагируют в течение 10—12 ч при 30—35°, периодически взбалтывая, и фильтрируют через бумагу. Чтобы воспрепятствовать развитию микроорганизмов в этом растворе, необходимо добавить антисептик. Как показывает мой опыт, для этой цели лучше всего подходит толуол, так как он почти безвреден для дрожжевых ферментов. Совершенно достаточен 1%-ный раствор углеводорода, нужно только хорошо взболтать жидкость для того, чтобы антисептик лучше распределился в ней. Раствор фермента без ущерба для его эффективности можно хранить только несколько дней. Поэтому лучше его приготавливать для каждого опыта снова.

Вместо экстракта фермента можно использовать непосредственно высушенные дрожжи, как я и делал в ряде случаев, если добавкой толуола подавить брожение или по меньшей мере настолько его ограничить, что из образующихся из гликозидов или полисахаридов сбраживаемых моносахаридов дальше разлагается только незначительная часть.

В отличие от высушенных, в свежих дрожжах ферменты связаны так прочно, что при описанных выше условиях они не экстрагируются водой. Первым открыл это явление в случае инвертазы О'Салливан [4*]. То же самое я установил и для мальтазы. Если применить совершенно свежие культуры с абсолютно неповрежденными клетками, то водный раствор по отношению к мальтозе будет полностью индифферентен. Это привело к предположению, что мальтаза может образовываться как патологический продукт только при сушке дрожжей, и стало еще вероятней благодаря тому, что Моррис показал [15], что совершенно свежие дрожжи не вызывают гидролиза мальтозы, когда вызванное ими брожение подавлялось посредством добавки в раствор

[15] Proc. chem. Soc., 1895, 46.

хлороформа. Однако я смог показать, что речь идет об особом вредном воздействии хлороформа, так как если для подавления деятельности свежих дрожжей применять тимол, небольшое количество эфира или лучше всего толуол, то мальтоза расщепляется так же хорошо, как и при использовании сухих дрожжей [16]. Поэтому мне кажется бесспорным, что мальтаза содержится в совершенно неповрежденных дрожжах, и, таким образом, точка зрения, что мальтоза перед собственно брожением сначала в результате гидролиза превращается в виноградный сахар, больше не является препятствием. Конечно, это может происходить только внутри самой клетки, которая в неповрежденном состоянии вообще не выделяет фермент. Есть ли здесь какой-нибудь особый механизм или только неповрежденная оболочка клетки препятствует диффузии фермента за пределы клетки — решить этот вопрос на основе имеющихся в настоящее время данных нельзя.

Благодаря значительным успехам бактериологии и особенно замечательным исследованиям Ханзена нам известно теперь большое число видов Saccharomyce, различающихся по своей морфологии и физиологии. Использование этого материала позволяет провести подробную проверку рассмотренных выше положений. Если признать их правильными, то нужно доказать отсутствие мальтазы или инвертазы в тех видах дрожжей, которые не сбраживают мальтозу или тростниковый сахар. Это подтвердили следующие наблюдения.

Водный экстракт из кефирных грибков, не сбраживающий мальтозу [17], также и не гидролизует ее. Так же индифферентно ведет себя исследованная мною чистая культура молочносахарных дрожжей. Затем П. Линднер и я[18] показали, что Saccharomyces Marxianus, которые согласно Ханзену не сбраживают мальтозу, не могут расщеплять этот дисахарид ни в сухом, ни в свежем состоянии и, следовательно, не содержат мальтазы. Можно также показать, что Schizo-Saccaharomyces octosporus, которые согласно их первооткрывателю Бейеринку хорошо сбраживают мальтозу, не действуют на тростниковый сахар, т. е. содержат мальтазу, но не имеют в своем составе инвертазы. Наконец, особенно интересный случай представляет Monilia candida [19]. Она сбраживает как тростниковый сахар, так и мальтозу, но по наблюдениям Ханзена не выделяет инвертазы. Итак, как будто бы мы имеем дело с исключением из только что приведенного правила, и здесь происходит непосредственное сбраживание тростникового сахара. Тщательная проверка этого случая доказала противоположное. Правда, наблюдения Ханзена правильны, так как ни из свежих, ни из высушенных Monilia нельзя экстрагировать фермент, расщепляющий тростниковый сахар. Однако, если воздействовать на тростниковый сахар высушенными дрожжами с добавкой толуола, он быстро гидролизуется. Свежие дрожжи, растертые со стеклянным порошком для разрушения клеток, вызывают такое же действие, хотя и в меньшей степени. Следовательно, Monilia, несомненно, в состоянии ин-

[16] Ber. chem. Ges., 28, 1436.
[17] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., **27**, 2991.
[18] Ber. chem. Ges., 28, 984.
[19] *Fischer E.*, *Lindner P.*— Ibid., **28**, 3037.

вертировать тростниковый сахар независимо от сбраживающей способности. Однако действующий при этом фермент не растворяется в воде. Возможно, удастся выделить инвертирующий фермент из дрожжевой клетки при помощи остроумного метода Бухнера, использовав разрушение клеток высоким давлением.

На молочный сахар, как известно, пивные дрожжи не действуют, зато молочносахарные дрожжи (Sacch. kefir и Sacch. Tyrocola) сбраживают его. Еще до моих исследований Бейеринк [20] утверждал, что оба эти организма должны содержать фермент лактазу, так как он наблюдал, что светящиеся бактерии в питательном растворе из молочного сахара и желатина начинали светиться только в том случае, если в среду вводили эти виды Saccharomyces. На первый взгляд весьма привлекательно использовать этот метод для доказательства химического расщепления, и бактериологи фактически склонны рассматривать его как убедительный метод такого доказательства. Однако химики рассматривают эти выводы с законным недоверием, поскольку все-таки не исключается возможность того, что совсем другие продукты распада молочного сахара вызывают свечение бактерий. Именно с этих позиций Схнурманс Стекховен [21] оспаривает утверждения своего земляка Бейеринка о возможности использования этого метода в качестве теста для определения наличия лактазы. Не может идти речь и о настоящем изучении лактазы, если основываться на наблюдениях Бейеринка.

Причина того, что химические реакции ранее не использовали для доказательства наличия лактаз, заключается в сложности отделения старыми методами продуктов разложения молочного сахара от неизменившегося дисахарида. Применение фенилгидразина и здесь дало однозначные результаты. Сначала мне удалось приготовить из кефирных зерен водный экстракт, который легко расщепляет молочный сахар. Данную лактазу можно осадить даже с помощью спирта, и фермент в сухом состоянии долгое время сохраняет свою эффективность. Правда, фермент смешан в этом препарате с инвертазой, также содержащейся в кефирных зернах, в то время как мальтаза здесь совершенно отсутствует. Аналогичные результаты дало изучение чистой культуры молочносахарных дрожжей [22]. Хотя в данном случае, используя воду, фермент можно экстрагировать лишь частично, дрожжи сами при добавлении толуола вызывают энергичное расщепление молочного сахара и тростникового сахара и, следовательно, содержат как лактазу, так и инвертазу.

В настоящее время относительно мало исследованы сбраживаемость и гидролиз редко встречающейся трегалозы. Большинством работ по трегалозе мы обязаны Буркло. Он обнаружил первый фермент, расщепляющий этот сахар в Aspergillus niger, и назвал его трегалазой. Буркло установил, что зеленый солод оказывает такое же действие. Еще не зная о работе Буркло, я обнаружил расщепление трегалозы с помощью диастазы, выделенной из зеленого солода.

---

[20] Cbl. Bakteriol., 6, 44.
[21] Koch's Jahresber. Mikroorgan., 1891, p. 136.
[22] Ber. chem. Ges., 27, 3481.

Наконец, я также наблюдал, что высушенные дрожжи при добавлении толуола вызывают слабый гидролиз трегалозы, но добиться экстрагирования фермента водой мне не удалось [23].

Последним дисахаридом, на котором было проверено действие дрожжей, является мелибиоза, открытая Шайблером и Миттельмайером, представляющая собой продукт расщепления мелитриозы (раффинозы). Она, как известно, сбраживается низовыми дрожжами, применяемыми на пивоваренных заводах; некоторых из верховых дрожжей, наоборот, на нее не действуют. В соответствии с этим П. Линднер и я [24] смогли доказать, что низовые дрожжи сортов Frohberg и Saaz содержат фермент, который гидролизует этот сахар. Особенно сильным было действие самих дрожжей как в высушенном, так и в свежем состоянии; эффективность водного экстракта оказалась значительно ниже. В отличие от низовых, верховые дрожжи сортов Frohberg и Saaz не вызывают заметного гидролиза мелибиозы. Одновременно с нами к тому же выводу пришел Бауэр [25], который и предложил для данного фермента название мелибиаза.

Из трисахаридов, по имеющимся сейчас данным, только мелитриоза расщепляется дрожжевым ферментом, а именно инвертазой. Она разлагается при этом, как известно, на мелибиозу и фруктозу (плодовый сахар). Поэтому кажется, что фруктоза в этом полисахариде связана с мелибиозой таким же образом, как и с виноградным сахаром в тростниковом сахаре.

Наконец, особого внимания заслуживает отношение α-метилглюкозида и родственных с ним соединений к дрожжевым ферментам. Они расщепляются различными сортами пивных дрожжей, сортов Frohberg и Saaz, а также спиртовыми дрожжами Берлинского опытного пивоваренного завода и, наконец, различными сортами винных дрожжей, как показал Калантар. Насколько я знаю, все дрожжи, гидролизующие мальтозу, оказывают такое же действие на α-глюкозид. Напрашивается предположение, что дрожжевая мальтоза гидролизует одновременно и эти глюкозиды. К сожалению, строгих доказательств этого факта нет, пока мы не в состоянии выделить фермент в чистом виде и этим самым исключить возможность присутствия в дрожжах особого фермента, расщепляющего глюкозиды. Однако точно такие же сомнения существуют и относительно других ферментативных процессов, и возникает принципиальный вопрос: следует ли предполагать для каждого отдельного гидролиза наличие особого фермента или можно приписать одному и тому же ферменту расщепление различных веществ? Резкий упор на первую точку зрения привел бы, по-моему мнению, к несостоятельным выводам. Вследствие этого пришлось бы принять, что в эмульсине, который расщепляет β-метилглюкозид, β-метилгалактозид, молочный сахар и амигдалин, имеется по меньшей мере четыре различных фермента или что пивные дрожжи, которые сбраживают *d*-маннозу, *d*-глюкозу, *d*-фруктозу и *d*-галактозу, также содержат четыре различных фермента, ибо различий между мальтозой, молочным сахаром и мелибиозой не больше, чем между только что упо-

[23] Ber. chem. Ges., 28, 1432.
[24] Ber. chem. Ges., 28, 3034.
[25] Chemikerzeitung, 1885.

мянутыми веществами. Поэтому я все больше склоняюсь ко второму предположению, а именно что один и тот же дрожжевой фермент действует на мальтозу, α-метилглюкозид, мелибиозу и различные сложные углеводы, называемые декстринами. Те факты, что отдельные виды дрожжей расщепляют только мальтозу, но не действуют на мелибиозу, или что мальтоза оставляет нетронутой α-глюкозу, не являются убедительными доводами против этого предположения. Некоторые наблюдения говорят за то, что в разных организмах содержатся различные мальтазы, т. е. химические соединения с разными свойствами. Поэтому, пожалуй, можно предположить, что различная, как мне хотелось бы выразиться, мощность действия обусловлена различиями в строении мальтаз совершенно так же, как мы это наблюдаем при применении обычных химических реагентов, которые вызывают подобные преобразования. Насколько мы теперь знаем, можно считать доказанным наличие в пивных дрожжах только двух ферментов (если исключить зимазу) — инвертазы и мальтазы. Но их действие распространяется и на полисахариды с различной структурой, так как тростниковый сахар, несомненно, отличается со структурно-химической точки зрения от мальтазы, мелибиозы и декстринов. Возможно, сюда следует добавить еще и трегалозу, о чем свидетельствует слабое действие на нее высушенных дрожжей, ибо по своему строению трегалоза также сильно отличается от мальтозы. С другой стороны, инвертаза не оказывает на нее никакого воздействия. В молочносахарных дрожжах место мальтазы занимает лактаза. Одновременное присутствие мальтазы и лактазы в одних и тех же дрожжах, насколько мне известно, еще никто не наблюдал.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Тот факт, что ферменты представляют собой совершенно особые реагенты по сравнению с такими простыми соединениями неорганической и органической химии, как кислоты, основания, средства конденсации и т. д., не может оспаривать никто, кто вплотную занимался этим предметом. Именно узкоограниченная сфера деятельности обусловливает пригодность этих веществ для организмов и для экспериментальных химических исследований. Я напомню вам о часто применяемом методе физиологической химии: разрушении или устранении белковых тел с помощью пищеварительных ферментов, или о применении эмульсина для расщепления глюкозидов, у которых посредством нагревания с кислотой происходят вторичные изменения. Характерным примером того, насколько полезными они могут стать при препаративных работах, является проведенное мной расщепление амигдалина дрожжевыми ферментами на сахар и миндальный нитрилглюкозид [26]. Затем я напомню о разделении различных моносахаридов и дисахаридов посредством сбраживания дрожжами, которое мы теперь также можем рассматривать как ферментативный процесс. Но особую ценность ферменты, как я подчеркнул вначале, имеют как средство идентификации для стереохимической дифференциации,

[26] Ber. chem. Ges., 28, 1508.

и поэтому я опять возвращаюсь к теме, которую считаю важнейшим результатом моих опытов. Они дают неопровержимое доказательство того, что из двух молекулярных зеркальных форм в одних и тех же условиях одна расщепляется, а другая остается неизменяемой. Можно привести два примера: отношение β-метил-*d*-глюкозида и β-метил-*l*-глюкозида к эмульсину, а также отношение α-метил-*d*-глюкозида и α-метил-*l*-глюкозида к дрожжевым ферментам. Чтобы ответить на одно из возражений Буркло [27], я настойчиво подчеркиваю, что результат совершенно не зависит от того, какие и сколько ферментов содержится в дрожжах или в продукте, который мы называем эмульсином.

При исследовании ферментов мы имеем дело с тем же различием, с которым мы уже давно познакомились на примере сбраживающих организмов. Далее, мои опыты показывают, что из многих искусственных глюкозидов — пентоз, гексоз и гептоз — только глюкозиды виноградного сахара сбраживаются соответственно эмульсином или дрожжевыми ферментами.

Конечно, нельзя абсолютно исключить возможность того, что в случае α- и β-глюкозидов речь идет не о стереоизомерии, а о структурной изомерии, и поэтому вполне может быть, что мои предположения в данном случае не соответствуют действительности. Однако нельзя согласиться с тем, что все эти многочисленные глюкозиды отличаются своими глюкозидными группами. Индифферентность вышеупомянутых ферментов к маннозиду, ксилозидам, арабинозидам, гептозидам и рамнозидам, очевидно, можно понять только со структурно-химической точки зрения. Наконец, если считать, в соответствии с открытием Бухнера, спиртовое брожение ферментативным процессом, то почти не остается оснований для отрицания зависимости между конфигурацией моносахаридов и ферментативным действием.

Причина этих явлений заключается, по всей вероятности, в асимметричном строении молекулы фермента. Хотя эти вещества еще не известны в чистом состоянии, но их сходство с белковыми веществами настолько велико и их образование из последних настолько вероятно, что их, несомненно, следует считать оптически активными, и, следовательно, асимметричными молекулярными образованиями. Это привело к следующей гипотезе: между конфигурацией ферментов и конфигурацией объекта, на который они воздействуют, должно существовать сходство. Только в этом случае происходит реакция [28]. Чтобы эта идея стала понятнее, я использовал сравнение с замком и ключом [29]. Я далек от желания ради этой гипотезы отставить в сторону уже разработанные теории нашей науки, и охотно добавляю, что ее можно будет проверить только тогда, когда мы будем в состоянии изолировать ферменты в чистом виде и сможем исследовать их конфигурации. Несмотря на это я, в отличие от Буркло [30] и Дюкло, не считаю такую спекуляцию неприемлемой, хотя она и преждевременна. Она побудила меня проследить те явления, которые мы наблюдаем при спиртовом брожении моносахаридов

---

[27] Les ferments solubles, S. 133.
[28] *Fischer E.* Thierfelder.— Ber. chem. Ges., **27**, 2036.
[29] Ber. chem. Ges., **27**, 2992.
[30] Les ferments solubles, p. 134.

на примере глюкозидов. Кроме того, эта гипотеза ставит перед экспериментальными исследованиями совершенно определенные и посильные проблемы: найти те различия, которые мы наблюдаем при действии ферментов на более простые, асимметрично построенные вещества с известной конфигурацией. Я не сомневаюсь, что уже ближайшее будущее принесет нам в этой области ценные результаты [31]. Последние превосходные исследования Бертрана [32] о связи, которая имеется между конфигурацией многоатомных спиртов и их окисляемостью сорбозными бактериями, доказывают, что стереохимические положения, которые я разработал для спиртового брожения и ферментативного расщепления глюкозидов, можно с успехом использовать для других процессов брожения.

Если теперь перенести эти отношения на более развитые организмы, то представляется, что в тех общих превращениях, при которых белковые вещества функционируют как активные массы, как это, несомненно, имеет место в случае протоплазмы, конфигурация молекулы часто играет такую же большую роль, как и ее строение. Поэтому не стоит удивляться, когда из двух стереоизомерных веществ одно сильно действует на наши органы чувств, например на вкус, обоняние или на центральную нервную систему, в то время как другое совершенно индифферентно или вызывает только очень слабую реакцию. Также легко понять, что три стереоизомерные винные кислоты в организме собаки сгорают с различной скоростью [33] и что, кроме того, из двух почти совершенно идентичных видов сахаров один, например виноградный сахар, окисляется в организме очень быстро или накапливается

---

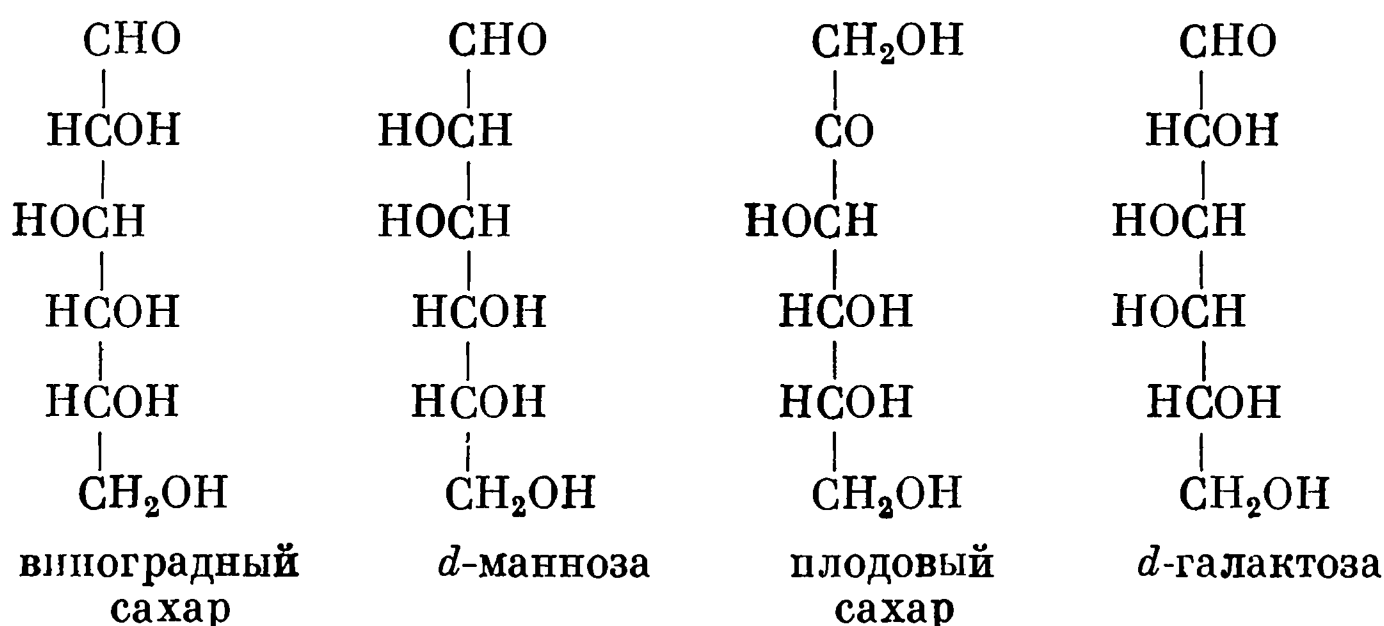
[31] Один из опытов, проведенных с этой целью, который, естественно, дал отрицательные результаты, я хочу привести здесь. Хотя гидролиз тростникового сахара с помощью кислот, как известно, пропорционален их электролитической проводимости, и, с другой стороны, проводимость двух оптических антиподов в чистой воде одинакова (например, винная и виноградная кислоты, Оствальд), мне, однако, казалось возможным, что на тростниковый сахар как на симметричную систему две оптически изомерные кислоты действуют в различной мере, а также, что проводимость этих кислот могла бы меняться в значительной степени при наличии сахара. Я преднамеренно выбрал для опыта довольно высокомолекулярную камфарную кислоту, левовращающую форму которой мне очень любезно предоставил О. Ашан. 0,05 г камфарной кислоты залили 5 см^3 10%-ного раствора тростникового сахара, колбу запаяли и 1,5 ч нагревали до 90°. В первые минуты нагревания жидкость взбалтывали для лучшей растворимости кислоты. Опыты с *d*- и *l*-кислотами велись параллельно и одинаковым образом. Определение моносахаридов с помощью Фелингова раствора дало следующие результаты: *d*-кислота образовала 0,2343 г моносахарида, а *l*-кислота — 0,2325 г моносахарида. Разница заключена в пределах ошибки опыта. Различные другие опыты, в которых моносахарид определялся титриметрическим методом, дали такие же результаты. Следовательно, в данном случае не замечено влияния асимметрии на гидролиз тростникового сахара.

[32] C. r. Acad. sci., 126, 762.

[33] *Брион А.*— Z. physiol. Chem., XXV, s. 283. Теоретические положения этой статьи содержат ряд заблуждений, которые, как мне кажется, разделяются широкими кругами ученых и на которые поэтому я хочу обратить внимание. Брион считал возможным, что *d*-винная кислота могла бы сбраживаться вне организма, т. е. посредством обычных реагентов, слабее, чем *l*-винная кислота. Но это предположение неприемлемо, так как весь накопленный опыт говорит о совершенно одинаковом отношении оптических антиподов к симметричным реагентам.

в качестве гликогена, в то время как ксилоза, почти идентичная ему, может усваиваться организмом только частично.

Результаты стереохимических исследований можно использовать и в другой связи, для того чтобы углубить наши представления о химических превращениях, происходящих в организмах. Ранее я дал различные примеры подобных преобразований, сейчас хочу опять вернуться к взаимному превращению виноградного сахара, маннозы, плодового сахара и галактозы. Известно, что все четыре не только сбраживаются дрожжами, но также полностью переходят в организмах животных в гликоген. Отличия четырех сахаров друг от друга видны из следующих конфигурационных формул:



Кроме того, молекула мезовинной кислоты не симметрична — она состоит из двух асимметричных половин, которые взаимно нейтрализут друг друга, Но так как конфигурация определяет активность асимметрических реагентов. например ферментов, то мои воззрения могут, вопреки мнению Бриона, пригодиться для объяснения различной окисляемости *d*-винной и мезовинной кислот.

Впервые мне удалось осуществить взаимное превращение виноградного сахара, маннозы и фруктозы с помощью попеременного окисления и восстановления, ибо два первых сахара переходят через глюкозон в плодовый сахар, который посредством восстановления можно превратить в смесь сорбита и маннита, они в свою очередь могут перейти в виноградный сахар и маннозу. На основании этих наблюдений я предложил гипотезу, согласно которой взаимное превращение гексоз друг в друга в организме осуществляется благодаря одновременному окислению и восстановлению у отдельных асимметричных атомов углерода [34]. Таким образом, можно было бы объяснить происходящий в организме переход от виноградного сахара к галактозе, который еще не удалось осуществить искусственным путем. Позднее Лобри де Брюин и Ван Экенштейн сделали интересное открытие, согласно которому виноградный сахар, манноза и фруктоза могут превращаться друг в друга даже при простом нагревании со щелочами. Они полагают [35], что объяснили этот процесс, утверждая, что рассматриваемая группа виноградного сахара —

---

[34] Ber. chem. Ges., **27**, 1525; **27**, 3230.
[35] Rec. trav. chim., **14**, 213.

CHOH — COH временно переходит в группу $\underset{\text{|—O—|}}{\text{—CH——CHOH.}}$ Я не могу признать, что эта точка зрения обладает каким-либо преимуществом по сравнению с моей, поскольку основная мысль о попеременном окислении такая же, как и у меня, а особое предположение о промежуточных формах просто маловероятно, как показали мои опыты по исследованию образования искусственных глюкозидов. Что касается галактозы, то в этом случае объяснение голландских химиков вообще не соответствует действительности. Наконец, я обращаю внимание на то, что процесс образования молочной кислоты из виноградного сахара посредством нагревания с сильной щелочью, который наблюдали Лобри де Брюин и Ван Экенштейн, можно сравнить с некоторыми подобными процессами, происходящими с соединениями, которые содержат несколько спиртовых групп. Их можно рассматривать, как показал А. Байер 28 лет назад [36], с единой точки зрения, как процесс перемещения кислорода от одного атома углерода к другому. Промежуточные стадии этого процесса в основном нам известны. Однако насколько гладко и легко могут развертываться подобные процессы, доказывает лучше всего пример спиртового брожения, причем оно имеет место и при образовании молочной кислоты, которую ведь также следует считать карбоновой кислотой этилового спирта.

Имеющиеся сейчас данные позволяют сделать новые и обоснованные выводы и об ассимиляции углекислоты, которая, как известно, в растительных организмах ведет исключительно к активным сахарам; ибо исследование группы сахаров показывало, что искусственный синтез протекает асимметричным образом, если в нем участвуют оптически активные вещества. Это же справедливо и для ассимиляции, так как превращение углекислоты в сахар происходит, очевидно, под действием оптически активных веществ, содержащихся в хлорофилловых зернах. Благодаря этому исследованию, которое я ранее подробно описал, счастливым образом устранены казавшиеся принципиальными противоречия между искусственным и природным синтезом асимметрических углеродных соединений [37].

---

[36] Ber. chem. Ges., 3, 70.
[37] Ber. chem. Ges., 27, 3230.

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ САХАРОВ. I*

Два прекрасных специалиста уже последовали приглашению правления нашего общества и в основных чертах набросали для вас картину последних теоретических достижений органической химии.

Если я, оказавшись третьим, все же рискую докладывать вам скромные результаты экспериментальных исследований, то делаю это, руководствуясь следующими соображениями: дальнейшее развитие гипотез подготавливается открытием новых фактов; кроме того, перед органической химией помимо разработки своих собственных теорий встают и другие задачи, объясняемые прежде всего многообразием связей с физиологией и промышленностью, а также возросшими требованиями повседневной жизни.

Для изучения химических процессов в животных и растительных организмах никакая другая группа углеродных соединений, за исключением белков, не имеет такого значения, как углеводы, а в качестве продукта питания они, несомненно, занимают первое место. Вследствие их чрезвычайного практического значения углеводы с самого зарождения органической химии до наших дней являются объектом многочисленных исследований. Если, несмотря на это, в наших знаниях об этом классе органических веществ осталось, по сравнению с другими областями науки, еще много пробелов, то причиной этого являются прежде всего своеобразные трудности, обусловленные физическими особенностями проведения экспериментов. Простейшими членами этой группы до недавнего времени считались сахара с формулой $C_6H_{12}O_6$.

До тех пор пока не был открыт химический синтез и приходилось ограничиваться изучением продуктов животного и растительного царств, число сахаров, как показано ниже, было невелико.

Виды сахаров — $C_6H_{12}O_6$ (1886) виноградный сахар, плодовый сахар, галактоза, сорбоза.

К ним вплотную примыкает арабиноза, которую открывший ее Шайблер, считал изомером виноградного сахара, но в 1887 г. Килиани [1] определил, что она имеет формулу $C_5H_{10}O_5$. Некоторые другие вещества, которые ранее причисляли к группе сахаров, например инозит и идентичная с ним дамбоза, как определил Макен [2], являются производными гексаметилена, а другие, например флороза [3], крокоза [3], цереброза [4], не существуют как химические индивиды.

---

[1] Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 339.
[2] C. r. Acad. sci., 1887, **104**.
[3] Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 988.
[4] *Thierfelder*.— Z. physiol. Chem., 1890, **14**, 209.

Из оставшихся четырех сахаров наименее изучена редко встречающаяся сорбоза. Судя по последним работам Килиани и Шайблера [5], она имеет, по-видимому, такое же строение, как и плодовый сахар. Строение трех других важнейших сахаристых веществ было установлено в основном до начала моей работы.

Используемые сейчас формулы: $CH_2(OH)—CH(OH)—CH(OH)—$ $—CH(OH)—CH(OH)—COH$ для виноградного сахара и галактозы и $CH_2(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CO—CH_2(OH)$ для плодового сахара выведены на основе следующих фактов. Виноградный и плодовый сахара под действием амальгамы натрия превращаются в маннит, при тех же условиях галактоза образует дульцит. Однако маннит и дульцит, вследствие их свойства присоединять шесть ацетильных групп и образовывать гексилиодид, нужно считать шестиатомными спиртами нормального гексана.

Кроме того, из виноградного сахара и галактозы при постепенном окислении хлорной или бромной водой получаются соответственно одноосновные глюконовая или галактоновая кислоты и при последующем окислении — соответственно двуосновные сахарная или слизевая кислоты. Следовательно, они содержат альдегидную группу.

Возражения, выдвинутые против этого вывода Цинке [6] и В. Мейером [7], согласно которым кетоны с группой $—CO—CH_2(OH)$, например ацетилкарбинол, тоже могут превращаться в оксикислоты, по моему мнению, не принвомерны, так как образование глюконовой и галактоновой кислот происходит в кислом растворе, в то время как перевод ацетилкарбинола в молочную кислоту осуществляется только с помощью щелочных окислителей. В последнем случае из карбинола сначала может образоваться альдегид-метилглиоксаль, который под действием щелочи должен сразу же перейти в молочную кислоту.

Плодовый сахар, в отличие от обоих альдегидов, чрезвычайно медленно реагирует с холодной бромной водой, а под действием более сильных окислителей разлагается, образуя вещества с меньшим содержанием углерода [8].

Наконец, все три сахара образуют соединения с синильной кислотой, как обычные альдегиды или кетоны. В результате омыления циангидрина, который является промежуточным продуктом реакции, получаются три различные кислоты $C_7H_{14}O_8$, из которых при кипячении с иодистым водородом образуются гептиловые кислоты. Из виноградного сахара и галактозы получается при этом нормальная гептиловая кислота, в то время как из плодового сахара — метилбутилуксусная.

Благодаря этому методу, разработанному Килиани [9], который я могу характеризовать как величайший успех в исследовании группы сахаров за последние десятилетия, была неоспоримо доказана правильность старой формулы виноградного сахара, а затем и вышеупомянутой кетонной формулы

---

[5] Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 3276.
[6] Ber. chem. Ges., 1880, **13**, 636; Ann., 1882, **216**, 318.
[7] Ber. chem. Ges., 1880, **13**, 2344.
[8] *Kiliani.*— Ann., 1880, **205**, 175.
[9] Ber. chem. Ges., 1885, **18**, 3066; 1886, **19**, 221, 767, 1128.

плодового сахара. Подобным же образом Килиани определил структуру арабинозы [10]:



$$CH_2(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-COH.$$

Присоединение синильной кислоты стало, кроме того, первым успешным шагом к синтезу из природных сахаров соединений с повышенным содержанием углерода. Наконец, другое подтверждение формулы виноградного сахара и галактозы было получено недавно в результате открытия того, что они так же, как и простые альдегиды, образуют гидразоны [11] и оксимы [12]. Единственное возражение против альдегидной формулы, которое осталось на сегодня, касается пассивности сахара по отношению к фуксинсернистой кислоте [13]. Однако оно теряет свое значение, если вспомнить о том, что до сих пор ни один простой оксиальдегид жирного ряда не был проверен посредством этого реагента. Поэтому в настоящее время мне кажется необоснованным менять на другую альдегидную формулу, которая объясняет все простые превращения обоих соединений.

Формулы трех видов сахаров выведены на основе эмпирического материала, который кажется вполне достаточным, чтобы послужить основой для синтеза.

Однако иначе обстоит дело с методами, которые применялись для распознавания и изолирования этих веществ.

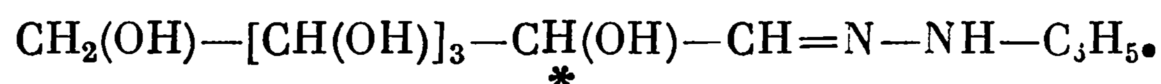
Кто когда-либо пытался получить виноградный или плодовый сахар в чистом виде только из раствора солей с помощью обычных, применявшихся ранее методов, тот согласится со мной, что совершенно невозможно подобное, полученное искусственным путем вещество отделить от множества других органических соединений и охарактеризовать его как химический индивидуум.

Эти недостатки методов я сам остро почувствовал, когда всего семь лет назад в первый раз хотел осуществить синтез одного из сахаров, используя бромное соединение акролеина. В результате разложения бромида посредством холодной баритовой воды мне тогда удалось получить сироп, который давал обычные реакции сахаров. Однако все попытки выделить из сиропа вещество в чистом виде оказались безуспешными. Это удалось только четыре года спустя, после того как было обнаружено, что для этой цели подходит фенилгидразин [14]. Взаимодействие основания и сахаров можно легко показать следующим образом (опыт). Если смешать теплый приблизительно 10%-ный раствор виноградного сахара с раствором фенилгидразина в разбавленной уксусной кислоте, то смесь тотчас же желтеет. При последующем нагревании в водяной бане через 10—15 мин начинается осаждение тонких желтых игл, которые в конце концов образуют массивный кристаллический осадок. Вещество имеет состав $C_{18}H_{22}O_4N_4$, называется глюко-

---

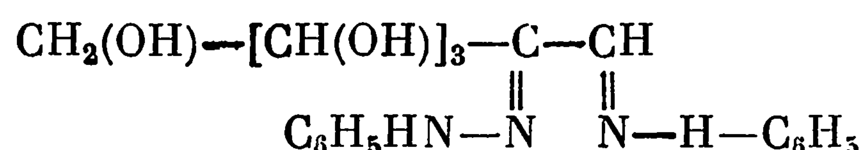
[10] Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 339.
[11] *Fischer*.— Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 824.
[12] *Rischbieth*.— Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 2673.
[13] *Meyer V*.— Ber. chem. Ges., 1880, **13**, 2343.
[14] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 579.

озазоном. Оно образуется благодаря взаимодействию одной молекулы сахара и двух молекул фенилгидразина в две фазы [15]. Сначала сахар, подобно обычному альдегиду, соединяясь с одной молекулой основания, превращается в гидразон следующего строения:

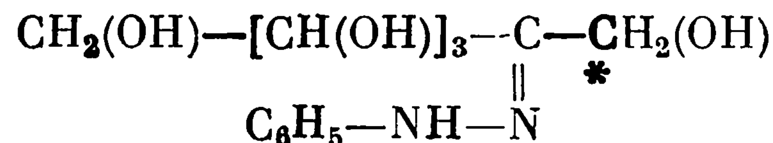


Этот гидразон легко растворим, и поэтому он ускользает в этом опыте от наблюдателя.

При нагревании с избытком гидразина гидразон своеобразно окисляется. Алкогольная группа, обозначенная в приведенной выше формуле звездочкой (*), временно превращается в карбонил, а тот присоединяет известным образом вторую молекулу фенилгидразина. Так получается глюкозазон, структура которого соответствует формуле:



Доказательством того, что процесс протекает именно таким образом, является реакция плодового сахара и фенилгидразина, при которой присоединение гидразиновых групп происходит в обратном порядке. Здесь прежде всего возникает легко растворимый в воде не кристаллизующийся гидразон:



Затем спиртовая группа, обозначенная звездочкой, окисляется снова и, присоединяя вторую молекулу фенилгидразина, образует в итоге тот же самый глюкозазон, который получают из виноградного сахара. Сейчас все восстанавливающие Фелингову жидкость природные сахара, включая молочный сахар и мальтозу, дают аналогичную реакцию. Кроме того, это справедливо для сахаров, получаемых искусственным образом, или, вообще говоря, для всех альдегидов и кетонов, кооторые содержат в соседней позиции окисляющуюся, т. е. первичную или вторичную алкогольную группу.

Гидразоны природных сахаров, как правило, легко растворимы в воде, это относится к виноградному сахару, плодовому сахару, галактозе, сорбозе, молочному сахару, мальтозе, арабинозе, ксилозе и рамнозе.

Исключение составляет манноза [16], которая будет подробно рассмотрена ниже. Фенилгидразон маннозы плохо растворим и вследствие этого выпадает в осадок при добавлении уксуснокислого фенилгидразина из холодного раствора сахара. Если использовать 10%-ный раствор маннозы, то уже через 1—2 мин видно, как начинается осаждение почти бесцветных, тонких кристаллов, которые скоро заполнят всю жидкость (опыт).

---

[15] Ber. chem. Ges., 1887, 20, 822.
[16] Ber. chem. Ges., 1887, 20, 832; 1888, 21, 1805.

Сходным образом ведут себя и оптические изомеры маннозы, различные искусственно полученные сахара с семью, восемью и девятью атомами углерода.

Выпадение гидразона в осадок является отличным средством не только для распознавания, но и для выделения и очистки сахара, так как гидразон можно легко восстанавливать посредством разложения соляной кислотой, как будет показано в следующем опыте (опыт). Если залить мелко размельченный фенилгидразон маннозы четырехкратным количеством дымящей соляной кислоты (удельный вес 1,19) при комнатной температуре, то он при сильном встряхивании быстро растворяется, и образуется прозрачная коричневая жидкость, вследствие того что сначала возникает солянокислая соль. Через 1—2 мин разложение гидразона становится заметным, благодаря тому что теперь начинается кристаллизация солянокислого фенилгидразина. Реакция заканчивается через 10—15 мин, и выделение сахара из отфильтрованной жидкости не представляет никаких трудностей. Несравненно большее значение для разработки химии группы сахаров имеют нерастворимые в воде озазоны. Они кристаллизуются относительно легко и выпадают в осадок даже из самых разбавленных растворов. Кроме того, они различаются по растворимости, температуре плавления и оптическим свойствам и поэтому теперь часто используются для распознавания природных сахаров.

Производные сахаров и основные признаки, по которым их различают, представлены ниже.

Глюкозазон, $C_{18}H_{22}O_4N_4$. Получается из виноградного сахара, плодового сахара, маннозы, глюкозамина и изоглюкозамина. В воде почти нерастворим, в горячем спирте растворяется плохо. Температура плавления около 205°. Растворенный в ледяной уксусной кислоте вращает влево плоскость поляризации.

Галактозазон, $C_{18}H_{22}O_4N_4$. Получается из галактозы. В воде почти нерастворим, в спирте растворяется намного лучше, чем глюкозазон. Температура плавления около 193°. Растворяется в ледяной уксусной кислоте, заметной вращательной способности не обнаруживает.

Сорбозазон, $C_{18}H_{22}O_4N_4$. Получается из сорбозы. В воде почти нераствнрим, в горячем спирте растворяется хорошо. Температура плавления 164°.

Лактозазон, $C_{24}H_{32}O_9N_4$. Получается из молочного сахара. Растворяется в 80—90 частях горячей воды. Температура плавления около 200°. Под действием разбавленной серной кислоты превращается в ангидрид $C_{24}H_{30}O_8N_4$, почти нерастворимый в воде.

Мальтозазон, $C_{24}H_{32}O_9N_4$. Получается из мальтозы. Растворяется приблизительно в 75 частях горячей воды. Температура плавления около 206°. Не образует ангидрида.

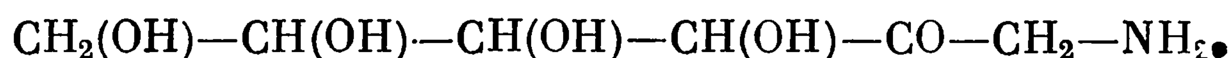
Арабинозазон, $C_{17}H_{30}O_3N_4$. Получен из арабинозы. В горячей воде растворяется плохо, а в горячем спирте хорошо. В спиртовом растворе вращательной способности не обнаруживает.

Ксилозазон, $C_{17}H_{20}O_3N_4$. Получен из ксилозы. Внешне очень похож на предыдущий. Но в спиртовом растворе сильно вращает влево плоскость поляризации.

Рамнозазон, $C_{18}H_{22}O_3N_4$. Получен из рамнозы (изодульцита). В воде почти нерастворим, хорошо растворяется в горячем спирте. Температура плавления 180°.

Как было упомянуто выше, озазоны образуются в результате процесса окисления. Поэтому их обратное превращение в сахар намного труднее, чем у гидразонов. Однако для исследования синтетических сахаров, которые можно изолировать только в форме озазонов, нужно было обязательно найти такой метод. После нескольких неудачных опытов я обнаружил две следующие реакции.

Озазоны восстанавливаются цинковой пылью и уксусной кислотой в азотосодержащие основные продукты. Из глюкозазона получают соединение $C_6H_{13}O_5N$, являющееся изомером глюкозамина, открытого Леддерхозе, и поэтому названное изоглюкозамином [17]. Последний дает отлично кристаллизующийся ацетат и имеет структурную формулу:

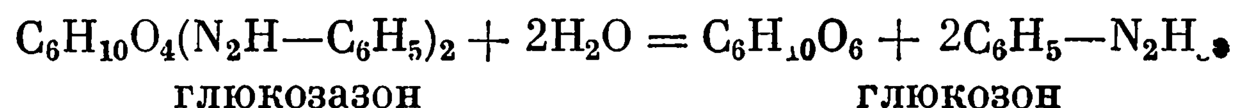


$$CH_2(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CO—CH_2—NH_2.$$

Образование изоглюкозамина из озазона представляет собой очень интересный процесс. Одна гидразиновая группа полностью отделяется и замещается кислородом; в другой группе водород в момент выделения разрывает азотную цепь, образуя анилин, а другой атом азота в качестве амидной группы остается связанным с атомом углерода молекулы сахара.

Если основание охладить и обработать азотной кислотой, то оно теряет свою амидную группу и без всяких препятствий превращается в плодовый сахар [18]. Однако этот метод, который дает такие хорошие результаты, когда дело касается глюкозазона, в других случаях не применим по простой причине, которая заключается в том, что данные основания не кристаллизуются и поэтому их нельзя выделить из смеси.

Несравненно более плодотворным оказался второй метод. Дымящая соляная кислота расщепляет озазоны сахарной группы на фенилгидразин и так называемые озоны [19]. Если взять глюкозазон, то процесс соответствует следующему уравнению:



$$\underset{\text{глюкозазон}}{C_6H_{10}O_4(N_2H—C_6H_5)_2} + 2H_2O = \underset{\text{глюкозон}}{C_6H_{10}O_6} + 2C_6H_5—N_2H_3.$$

Однако практическое проведение этой реакции требует к себе совершенно особого внимания. Поэтому в этом случае я хочу объяснить условия, при которых реакция удается на опыте. Если залить очень мелко размельченный глюкозазон десятикратным количеством дымящей соляной кислоты, то он становится темно-красным и небольшая его часть растворяется, придавая раствору ту же окраску. При этом он превращается в свой хлоргидрат, который, однако, опять разлагается водой. Если быстро нагреть смесь до 40°, то при сильном взбалтывании раствор становится прозрачным. Его нужно продержать только 1 мин при 40°, а затем охладить до 25°, тогда начинается

[17] Ber. chem. Ges., 1886, 19, 1920.
[18] Ber. chem. Ges., 1887, 20, 2569.
[19] Ber. chem. Ges., 1889, 22, 87.

обильная кристаллизация солянокислого фенилгидразина, которая свидетельствует о расщеплении озазона. Одновременно цвет жидкости резко меняется с темно-красного на темно-коричневый. Через 10 мин реакция закончена. Из отфильтрованной жидкости можно выделить после удаления соляной кислоты глюкозон в виде нерастворимого свинцового соединения. Хотя это соединение до сих пор не было получено в кристаллическом виде и поэтому его нельзя было анализировать, его реакции, которые полностью аналогичны реакциям глиоксаля и 1,2-дикетона, не оставляют никакого сомнения в том, что соединение представляет собой альдегид плодового сахара и имеет строение:



$$CH_2(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CO—COH.$$

Особенно характерной является его реакция с фенилгидразином. Холодный водяной раствор после добавления уксуснокислого фенилгидразина очень быстро мутнеет, и через 10—15 мин возникает густой осадок глюкозазона (опыт).

Глюкозон вступает в соединения и с ароматическими ортодиаминами, образуя прекрасно кристаллизующее хиноксалиновое производное.

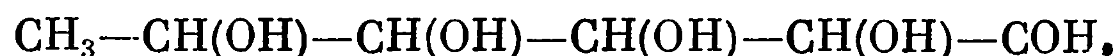
Наконец, особенно интересно превращение глюкозона под действием водорода в момент выделения, так как при нагревании с цинковой пылью и уксусной кислотой он полностью переходит в плодовый сахар. Этот метод приводит, таким образом, от виноградного сахара через озазон и озон к плодовому сахару и можно ожидать, что с его помощью удастся получить из всех альдегидных сахаров большинство еще неизвестных кетонных сахаров. Если же от них нужно вернуться к альдегидной форме, то необходим окольный путь через спиртовую форму. Если мы остановимся на предыдущем примере, то переход осуществляется следующим образом. Как известно, плодовый сахар можно легко восстановить, используя амальгаму натрия, и получить маннит. Далее путем осторожного окисления с азотной кислотой можно получить альдегид, маннозу и, как я покажу ниже, виноградный сахар.

При изучении сахаров озазоны можно использовать и для различных других целей. Так как формулы $C_6H_{12}O_6$, $C_5H_{10}O_5$, $C_7H_{14}O_7$ и т. д. подразумевают одинаковый процентный состав, то вопрос о количестве атомов углерода нельзя решить только при помощи анализа сахаров, приходится анализировать их производные. Для этого более всего подходят озазоны, поскольку их, как правило, легко получить в чистом виде. Они были использованы для определения эмпирической формулы арабинозы [20], сорбозы [21] и ксилозы [22].

В других случаях они дают новое вспомогательное средство для определения строения какого-либо сахара. Так, например, раньше считали рамнозу (изодульцит) шестиатомным спиртом, аналогом маннита, хотя знали об ее восстанавливающем действии на щелочной раствор окиси меди. Применение гидразина, в результате чего был получен озазон [23] $C_6H_{10}O_3(N_2H—C_6H_5)_2$,

[20] *Kiliani.*— Ber. chem. Ges., 1887, 20, 345.
[21] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1887, 20, 827.
[22] *Tollens, Wheeler.*— Ann., 1889, 254, 315.
[23] *Fischer, Tafel.*— Ber. chem. Ges., 1887, 20, 1091.

показало, однако, что безводная рамноза — сахар $C_6H_{12}O_5$, формула которого была определена позднее [24]:



$$CH_3-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-COH.$$

Другой пример дает молочный сахар, который, как известно, является ангидридом одинаковых молекул виноградного сахара и галактозы. Его способность образовывать озазон доказывает, что он содержит еще одну группу — CH(OH)—COH. Кроме того, так как возникающий из озазона озон при кипячении с разбавленными кислотами распадается на галактозу и глюкозон, то становится очевидным, что в молочном сахаре альдегидная группа молекулы виноградного сахара остается неизменной [25].

Этот вывод, подтвержденный получением лактобионовой кислоты [26] и ее гидролизом, привел к новому представлению о строении молочного сахара и близкой к нему мальтозы.

Наконец, особенно большое значение имеют гидразоны и озазоны для поисков новых сахаров и сахароподобных веществ. Последние относительно легко можно получить, используя постепенное окисление многоатомных спиртов. Первым, насколько я знаю, на это обратил внимание Карле [27].

Он, нагревая дульцит с разбавленной азотной кислотой, получил жидкость, которая сильно восстанавливает щелочной раствор окиси меди, а при добавлении щелочей желтеет.

Год спустя такой же процесс подробнее исследовал Горуп-Безанец [28] на примере маннита. Он применил в качестве окислителя платиновую чернь и атмосферный кислород и получил аморфный, сбраживаемый сахар, так называемую маннитозу, которая должна была отличаться от природных сахаров отсутствием оптической активности.

Только через 23 года интересный опыт Горуп-Безанца повторил Даферт [29], который нашел более совершенные вспомогательные средства. Он пришел к выводу, что маннитоза является смесью плодового сахара с другим неизвестным веществом, которое однако выделить он не смог.

Вооруженный новыми реактивами, я в 1887 г. снова изучил окисление маннита и, используя разбавленную азотную кислоту, получил наряду с плодовым сахаром второй сахар, который, в отличие от других известных к тому времени соединений, образовывал плохо растворимый гидразон. Это уже упомянутая манноза.

Дальнейшее изучение маннозы, которое я предпринял вместе с Й. Гиршбергером, привело к поразительному результату: оказалось, что манноза имеет такое же строение, как и виноградный сахар, т. е. она представляет

---

[24] *Fischer, Tafel.*— Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 2173; см. также: *Maquenne.*— C. r. Acad. sci., 1889, **109**, 603.
[25] *Fischer, Tafel.*— Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 2633.
[26] *Fischer, Meyer.*— Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 361.
[27] Jahresber. Chem., **1860**, 250.
[28] Ann., 1861, **118**, 257.
[29] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 227; Z. Vereines Rübenzuckerindustrie, 1884.

истинный альдегид маннита, в то время как виноградный сахар является стереоизомерным соединением [30].

Манноза, которую сначала считали искусственным продуктом, вскоре была обнаружена и в растительном мире сначала Толленсом и Гансом [31] при гидролизе слизи салепа. Позже Р. Рейс [32] нашел это вещество в продуктах расщепления так называемой запасной целлюлозы. Последняя содержится в плодах пальм, очень много ее в плодах слоновой пальмы, а отходы, образующиеся при изготовлении пуговиц из оболочек ее семян, являются дешевым и доступным сырьем для получения этого сахара.

Изучение маннозы оказало особенно большое влияние на исследование группы сахаров, так как открытие факта, что манноновая кислота, образующаяся из этого сахара, является оптическим изомером арабинозокарбоновой кислоты, послужило ключом для объяснения строения маннитовой группы. К этому я вернусь позднее.

Подобно дульциту и манниту, более простые многоатомные спирты, эритрит и глицерин превращаются в результате постепенного окисления в сахарообразные продукты. Й. Тафель и я назвали их эритрозой и глицерозой [33] и выделили в виде прекрасно кристаллизующихся озазонов.

После публикации нашей работы Гримо [34] заявил, что он за год до этого поместил заметку в Протоколах заседаний Парижского химического общества о получении глицеральдегида и его способности сбраживаться пивными дрожжами. Однако ему вследствие отсутствия подходящих методов не удалось выделить вещество и доказать, что оно является глицеральдегидом. В ответ на это я должен указать на еще более раннее, забытое свидетельство Й. Ван Деена [35] от 1863 г. Он обнаружил, что из глицерина как с помощью азотной кислоты, так и в результате электролиза образуется вещество, которое действует как сильный восстановитель по отношению к щелочному раствору окиси меди и обладает способностью сбраживаться. Правда, его утверждения, что это кристаллизуемый сахар, оспаривались многими, но никто не оспаривал образования восстанавливающегося вещества. И наконец, так как наши опыты и опыты Гримо подтвердили результаты исследований Ван Деена в этой области, то его и нужно считать первооткрывателем глицерозы [36].

Между тем только мы в результате анализа озазонов предоставили доказательство того, что глицероза есть производное глицерина и имеет формулу $C_3H_6O_3$. Все же это еще не дает ответа на вопрос, является ли это вещество альдегидом или кетоном глицерина, так как они оба образуют один и тот же озазон. К выводу, что глицерозу скорее следует рассматривать как их смесь, смогли прийти позднее, опираясь на следующие данные. Разбавленная ще-

---

[30] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 374.
[31] Ann., 1888, **249**, 256.
[32] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 609; ср. также: Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 3218.
[33] Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 1088.
[34] C. r. Acad. sci., 1887, **104**, 1276; ср.: Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 3384.
[35] Jahresber. Chem., 1863, 501; Tydschrift voor Geneeskunde Jahrgang 4 и 5.
[36] *Гельман З. Е.* Развитие представлений о строении моносахаридов: Автореф. канд. дисс. М., 1978. В над. заг.: ИИЕиТ.— Прим. ред.

лочь осахаривает глицерозу, при этом наряду с другими веществами возникает α-акроза, которая будет рассмотрена позднее и для образования которой необходим глицеральдегид [37]. Кроме того, глицероза вступает в соединение с синильной кислотой и вследствие омыления циангидрина — промежуточного продукта реакции — мы получаем триоксиизомасляную кислоту, которая может образовываться только из кетона, т. е. диоксиацетона [38].

Самый удобный метод получения глицерозы — окисление глицерина бромом и карбонатом натрия. Этот метод также подходит и для того, чтобы показать процесс на данной лекции.

С этой целью растворяем 10 г глицерина и 35 г кристаллической соды в 60 г теплой воды. Охлаждаем до комнатной температуры и добавляем 15 г брома. При взбалтывании бром растворяется, и тотчас же начинается выделение угольной кислоты, и, хотя реакция заканчивается только через полчаса, уже через две минуты можно доказать, что образуется глицероза. Для этого я беру пробу жидкости и доливаю серную кислоту до тех пор, пока не наступит перенасыщение и бромноватистая кислота не разложится и жидкость не обесцветится. Затем, после перенасыщения щелочью, добавляю Фелингову жидкость. При нагревании жидкость окрашивается в красный цвет и осаждается закись меди (опыт).

Подобным образом можно продемонстрировать и превращение маннита в плодовый сахар [39] (опыт).

В самом чистом виде глицерозу получают при использовании действия паров брома на свинцовое производное глицерина [40], но полученное таким образом вещество состоит в основном из диоксиацетона. Приготовление чистого глицеральдегида до сих пор остается нерешенной проблемой первоочередной важности.

Все до сих пор рассмотренные опыты были только подготовкой синтеза природных сахаров. Потребность в них возникала по мере движений к конечной цели. Теперь, когда я перехожу собственно к синтезу, я думаю, что сначала опять нужно обратиться к истории.

Мысль об искусственном получении виноградного сахара, по-видимому, так же стара, как и сам органический синтез.

Либих и другие исследователи достаточно часто обращали внимание на важность этой проблемы, и ряд литературных источников не оставляет никакого сомнения в том, что многие ученые серьезно пытались осуществить эту идею.

Однако если мы будем придерживаться принципа, согласно которому решение такого рода задач означает достижение каких-либо конкретных успехов в науке, то тогда история синтеза сахаров начинается приблизительно 29 лет назад, с открытия Бутлеровым метиленитана [41].

---

[37] Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 3385.
[38] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 106.
[39] Следует растворить 5 г маннита и 12 г соды в 40 г воды и после охлаждения добавить 5 г брома.
[40] Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 2635.
[41] Ann., 1861, **120**, 295; C. r. Acad. sci., 1861, **53**, 145.

Он получил его, осторожно добавляя известковую воду к горячему раствору триоксиметилена — полимера формальдегида. Бутлеров описал метиленитан как слегка желтый, сладкий на вкус сироп, который дает обычные реакции сахаров, но оптически нереактивен и, по-видимому, не сбраживается пивными дрожжами. Состав вещества, как полагал Бутлеров, в первом приближении можно выразить формулой $C_7H_{14}O_6$. Однако он подчеркнул, что результаты анализа сиропа неоднозначны. В значении своего открытия Бутлеров не сомневался, он закончил свою короткую, но замечательную статью следующим предложением: «И таким образом можно сказать, что здесь перед нами первый пример полного синтеза сахарообразного вещества».

Однако, по-видимому, работа Бутлерова привлекла к себе всеобщее внимание только после того, как мой уважаемый учитель А. Байер [42] использовал ее результаты в качестве обоснования своей известной гипотезы образования сахаров в растениях. После этого опыт Бутлерова проводился не раз, но без особого успеха.

Только благодаря работам Оскара Лёва [43] был сделан шаг вперед в изучении этого замечательного синтеза. В результате удачной модификации изящного метода, которым наука обязана А. В. Гофману, Лёв создал удобный и эффективный метод получения формальдегида [44] и благодаря этому дал возможность себе и другим изучать конденсации в больших масштабах. Затем он показал, что осахаривание альдегида известковой водой происходит при обычной температуре; полученный таким образом сироп он назвал формозой, определил его формулу как $C_6H_{12}O_6$ и объяснил, что он отличается от метиленитана, который, впрочем, наряду с другими продуктами распада этого сахара, содержал и 20% формозы. К сожалению, Лёв в своих выводах отошел от своих исследований и его утверждение, что формоза отличается от метиленитана и представляет собой первый искусственный сахар, встретило энергичные возражения со стороны Толленса.

Точно так же, как и метиленитан, формоза не обладает способностью сбраживаться дрожжами и образует с соляной кислотой левулиновую кислоту. Следует особенно подчеркнуть, что формула $C_6H_{12}O_6$, предложенная Лёвом, недостаточно доказана, так как анализы спиропа не могут дать ответа на этот вопрос и единственное кристаллизующееся производное формозы, ее озазон, должен, по анализу Лёва, иметь формулу не $C_{18}C_{22}O_4N_4$, а $C_{18}H_{22}O_3N_4$.

Если бы это было правильным, то формоза имела бы формулу $C_3H_{12}O_5$ и ее следовало бы рассматривать как изомер рамнозы. Это противоречие в работе Лёва побудило меня повторить опыты его и Бутлерова и проверить их с помощью фенилгидразина [45].

В результате получилось, что мениленитан и формоза практически одно и то же, т. е. смесь различных сахарообразных соединений. В обоих случаях главный продукт — сахар, у которого на самом деле формула $C_6H_{12}O_6$, его озазон плавится при температуре 144° и имеет нормальную структуру

---

[42] Ber. chem. Ges., 1870, **3**, 67.
[43] J. prakt. Chem., 1886, **33**, 321.
[44] Ср.: *Tollens*.— Ber. chem. Ges., 1886, **19**, 2133.
[45] Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 989.

$C_{18}H_{22}O_4N_4$. Для этого соединения, которое, впрочем, обладает весьма отдаленным сходством с виноградным сахаром, может быть правильно оставить название «формоза».

При этом был открыт другой несравненно более интересный сахар, который также содержится в продукте конденсации формальдегида, только в меньших количествах. По температуре плавления и растворимости озазон этого сахара очень похож на глюкозазон и позднее был идентифицирован с α-акрозазоном [46].

Непосредственно после публикации этого последнего сообщения О. Лёв [47] сообщил о новом методе конденсации формальдегида. При нагревании разбавленного водного раствора формальдегида со свинцом и окисью магния он получил сиропообразный сахар, который сбраживался. Однако и этот продукт, названный Лёвом метозой, как показали исследования его озазона, не что иное, как α-акроза. Только в этом случае она образуется в большем количестве, чем при конденсации с известью, и поэтому полученное производное непосредственно обладает способностью сбраживаться дрожжами.

К этому времени (1887 г.) относится открытие акроз, которое определило направление всей моей работы [48].

Как уже упоминалось, из акролеинбромида с помощью оснований можно получить сахарообразный продукт.

Для демонстрационных целей достаточно встряхнуть несколько капель бромида с сильно разбавленным холодным раствором NaOH и проверить отфильтрованную от выделившегося смолистого осадка жидкость с помощью Фелинговой жидкости (опыт). Изучение этого явления привело Тафеля и меня к открытию акроз. В значительном количестве акрозы получают только при осторожном разложении бромида холодной баритовой водой. Тогда образование сахара идет согласно уравнению $2C_3H_4OBr_2 + 2Ba(OH) = C_6H_{12}O_6 + 2BaBr_2$. Выделить сахар удается, только превратив его в озазон. Благодаря этому мы смогли доказать, что в результате этой реакции наряду с другими еще неизвестными продуктами образуются два изомерных сахара $C_6H_{12}O_6$, которые различаются как α- и β-акрозы.

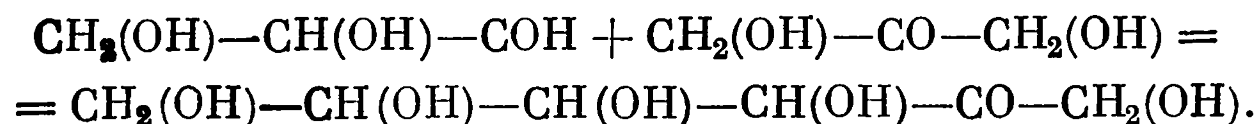
Несравненно более удобно получать оба этих соединения из глицерозы [49], которая при охлаждении конденсируется в сахар даже разбавленной щелочью. Достаточно раствор глицерозы, которую я ранее получал, воздействуя бромом и содой на глицерин, слегка перенасытить NaOH и выдержать два дня при температуре 0° С, чтобы вся глицероза превратилась в сахар. Процесс описывается эмпирическим уравнением $2C_3H_6O_3 \rightarrow C_6H_{12}O_6$.

При этом также образуются различные сахарообразные соединения, из которых только обе акрозы можно выделить в виде их озазонов.

Впрочем, α-акроза, которая и при этом методе выделяется в небольших количествах, вероятно, образуется, как и альдоль, из одинаковых молекул

[46] Ber. Chem. Ges., 1889, **22**, 359.
[47] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 475.
[48] Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 1093, 2566.
[49] Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 3384.

глицеральдегида и диоксиацетона:



$$CH_2(OH)-CH(OH)-COH + CH_2(OH)-CO-CH_2(OH) =$$
$$= CH_2(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CO-CH_2(OH).$$

Условия, при которых наблюдается данный процесс, имеются и в растениях, поэтому с физиологической точки зрения он намного интереснее, чем процесс образования сахара из акролеинбромида. Еще в большей степени это замечание справедливо для обоих вышеупомянутых преобразований формальдегида в α-акрозу.

Свойства α-акрозазона оказались достаточно подходящими для того, чтобы привлечь к нему наше внимание, так как он поразительно похож на глюкозазон и существенно отличается от него только отсутствием оптической активности.

Поэтому близким к истине было предположение, впоследствии подтвердившееся, что α-акроза является неактивной формой виноградного и плодового сахаров. Однако, несмотря на такую простую связь, потребовались годы работы, чтобы из акрозы получить природные сахара.

Следующая и наибольшая трудность ожидала нас при обратном превращении α-акрозазона в сахар. Это более или менее удалось осуществить после того, как был найден описанный выше метод, ведущий от глюкозазона через озон к плодовому сахару.

Если применить этот метод для акрозазона, то в результате получается сладкий сироп, который сбраживается пивными дрожжами, а с соляной кислотой образует левулиновую кислоту и, наконец, под действием амальгамы натрия превращается в прекрасно кристаллизующийся шестиатомный спирт α-акрит [50]. С другой стороны, последний обладает таким бросающимся в глаза сходством с маннитом, что мы можем предположить, что акрит — неактивная форма маннита.

Благодаря этому казалось, что путь к синтезу природных сахаров проложен. Однако продвижению вперед мешало другое препятствие — трудность с получением исходного материала.

Если вы представите себе, что из 1 кг глицерина, вследствие многочисленных операций и, частично, довольно плохого использования, получается только 0,2 г акрита, то поймете, что нужно было бы иметь целую фабрику, чтобы выйти из этого затруднения. Поэтому мы были вынуждены прервать здесь работу для того, чтобы найти другой путь.

Подобные химические исследования, при которых с каждым шагом все более сложными становятся проблемы исходных материалов, я хотел бы сравнить со строительством туннеля. Если горный массив не широк, то строительство туннеля можно ввести в одном направлении. В другом случае инженеру приходится начинать работу и с противоположной стороны. Однако он находится в лучшем положении, так как может с помощью точных измерений определить место встречи, и уверен, что оба штрека сойдутся.

---

[50] Ber. chem. Ges., 1889, 22, 97.

К сожалению, наша наука еще далеко не достаточно дедуктивна, чтобы позволить такие расчеты. Поэтому химик может говорить только о счастье, когда штольни, которые он ведет из двух противоположных точек сквозь вещество, несмотря на зигзаги, сходятся.

Чтобы показать вам, как такой счастливый случай привел меня к цели, мне нужно опять вернуться к природным сахарам.

Манноза — альдегид маннита и поэтому под действием бромной воды превращается в одноосновную кислоту $C_6H_{12}O_7$.

Следовало бы предположить, что проведение такой простой реакции не может встретить особых трудностей. Однако обычные продукты окисления препятствуют кристаллизации кислоты, то же самое справедливо и для ее солей, и, чтобы получить их в чистом виде, прежде всего нужно найти новый метод.

Здесь также помог фенилгидразин, так как он образует с кислотами сахарной группы при нагревании в водном растворе прекрасно кристаллизующиеся гидразиды [51], из которых кислоты легко восстанавливаются в результате расщепления с помощью баритовой воды. Очищенная таким образом манноновая кислота [52] превращается при выпаривании водного раствора в прекрасно кристаллизующийся лактон $C_6H_{10}O_6$.

Соединение такого же состава на несколько лет раньше получил Килиани [53] из арабинозы, применяя синильную кислоту. Оба лактона чрезвычайно похожи, но они по-разному вращают поляризованный свет и в водном растворе соединяются в третье оптически неактивное вещество [54]. Очевидно, они являются аналогом правой и левой винных кислот и представляют собой первый пример такого рода изомерии в группе сахаров.

Чтобы теперь распространить это явление на маннозу, необходимо три лактона перевести в сахар. Это удается поразительно легко в результате восстановления их амальгамой натрия в холодном сернистом растворе.

Эту реакцию [55], которую я могу назвать самым успешным результатом всей работы, также легко можно продемонстрировать. К холодному 10%-ному водному раствору 3 г маннонового лактона я поочередно добавляю разбавленную серную кислоту и амальгаму натрия, так чтобы раствор постоянно оставался кислым.

Чтобы ускорить действие амальгамы, раствор нужно взбалтывать, тогда опыт займет немногим более 5 мин. Жидкость, разделенная ртутью, очень сильно восстанавливает Фелингову жидкость и дает с уксуснокислым фенилгидразином при охлаждении через несколько минут осадок маннозофенилгидразона (опыт).

Таким же образом из арабинозокарбоновой кислоты получают левовращающую маннозу, а из третьего лактона — неактивный сахар. При дальнейшем восстановлении эти три сахара превращаются в три оптически различ-

[51] *Fischer*, *Passmore*.— Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 2728.
[52] *Fischer*, *Hirschberger*.— Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 3219.
[53] Ber. chem. Ges., 1886, **19**, 3034.
[54] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 370.
[55] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 2204 и 1890, 23, 930.

ных маннита; всего мы получили 9 соединений, из которых можно образовать три оптических ряда.

Ниже представлены все известные сейчас члены ряда маннита, они составляют группу маннозы и различаются обозначениями *d*, *l* (от dexter, laevus) * и *dl* (неактивный) [56].

	Ряд маннита	
l-Фруктоза	*dl*-Фруктоза (α-акроза) *dl*-Глюкозон	*d*-Фруктоза (плодовый сахар) *d*-Глюкозон
	Группа маннозы	
l-Манноновая кислота (арабинозокарбоновая кислота)	*dl*-Манноновая кислота	*d*-Манноновая кислота
l-Манноза	*dl*-Манноза	*d*-Манноза
l-Маннит	*dl*-Маннит (α-акрит)	*d*-Маннит
l-Манносахарная кислота (метасахарная кислота)	**dl*-Манносахарная кислота	**d*-Манносахарная кислота
	Группа глюкозы	
**l*-глюконовая кислота	**dl*-Глюконовая кислота	*d*-Глюконовая кислота
**l*-Глюкоза	**dl*-Глюкоза	*d*-Глюкоза (виноградный сахар)
	Спирты отсутствуют	
**l*-Сахарная кислота	**dl*-Сахарная кислота	*d*-Сахарная кислота

* Обозначенные звездочкой соединения — новые и, вероятно, в ближайшем будущем будут описаны.

Непосредственно под ними вы найдете три других соединения, которые с точки зрения оптической изомерии относятся друг к другу так же, как и предыдущие, и обозначены как манносахарные кислоты. В левом ряду находится так называемая метасахарная [57] кислота, которую Килиани получил из арабинозокарбоновой кислоты. Оба изомера образуются одинаковым образом при окислении *dl*- и *d*-манноновых кислот азотной кислотой. Кроме того, в перечне вы найдете три сахара, обозначенных как соединения фруктозы. *d*-Соединение — это обычный плодовый сахар, а *d*-глюкозон, расположенный ниже, как вы видели ранее, образуется из обычного глюкозазона. Другие три соединения этой группы являются продуктами синтеза.

К новым членам группы глюкозы, которые также содержат виноградный сахар, я вернусь позже. Здесь мы достигли момента, когда аналитические исследования соприкасаются с синтетической работой.

Так как *dl*-маннит идентичен синтетическому α-акриту и, кроме того, легко доказать, что α-акроза, восстанавливающаяся из озазона, не что иное, как *dl*-фруктоза [58], то теперь, чтобы осуществить синтез природных сахаров,

---

[56] Вместо обозначения «*dl*» в ранних статьях я употреблял букву «*i*». О причинах изменения см. Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 102.

[57] Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 341, 2710.

[58] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 384, 387.

нужно только найти переход от среднего неактивного ряда к боковым рядам.

Благодаря фундаментальным работам Пастера мы теперь знаем два метода превращения неактивных веществ в оптически активные — использование частичного сбраживания посредством грибков, а также разделение посредством кристаллизации солей. Для сахаров можно использовать только первый метод. Здесь можно предпочесть дрожжи плесневым грибкам и шизомицетам, которые использовали Пастер и другие химики.

В водном растворе синтетической α-акрозы под действием пивных дрожжей через короткое время начинается оживленное брожение, которое заканчивается в течение одного — двух дней; после этого ранее неактивная жидкость сильно вращает вправо и образует правовращающий глюкозазон, т. е. содержит как раз *l*-фруктозу, которая не сбраживается дрожжами [59].

У некоторых из вас вызовет удивление тот факт, что здесь сахар, который сильно вращает плоскость поляризации вправо, фигурирует как *l*-соединение. Однако обозначения *d* и *l* должны выражать не каждое отдельное проявление беспорядочно меняющейся вращательной способности, а скорее химическую связь этих соединений. Так, буква *d* для этой группы выбрана потому, что большинство ее членов вращают вправо; однако это должно последовательно выдерживаться и для плодового сахара, который, несмотря на левое вращение, принадлежит к тому же геометрическому ряду, что и *d*-манноза.

Действие пивных дрожжей на *dl*-маннозу совершенно такое же, так как соединение правого ряда сбраживается, а *l*-манноза остается неизменной [60].

Итак, в обоих случаях дрожжи используют ту часть неактивного вещества, к которой приспособились в прошлом.

Однако этот метод дает только малоинтересные сахара левого ряда. Для получения синтетических природных сахаров, стоящих в *d*-ряду, необходим метод, который ведет к цели через следующую реакцию [61]. *dl*-Маннит превращается в результате осторожного окисления с азотной кислотой в *dl*-маннозу, а та под действием бромной воды — в *dl*-маннbackновую кислоту.

dl-Манноновую кислоту, используя соль стрихнина или морфия, можно расщепить на *d*- и *l*-манноновые кислоты, восстановлением которых получают оптически активные маннозы и манниты. От *d*-маннозы путь идет дальше через глюкозазон к *d*-фруктозе.

Из ряда маннита теперь только виноградный сахар с его производными изомерами, представленными в таблице, не поддается синтезу. Как уже упоминалось, виноградный сахар и манноза являются стереоизомерами [62].

---

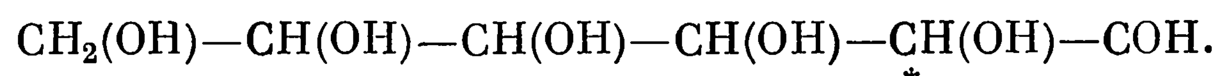
[59] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 389.

[60] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 382.

[61] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 389.

[62] Открытие маннозы доказало ошибочность прежнего предположения о том, что виноградный сахар — альдегид маннита. В этом меня еще больше убедили результаты исследования восстановления виноградного сахара амальгамой натрия. Если делать так, как это делали раньше, и оставлять сахарный раствор с амальгамой, то операция идет недели и, конечно, приводит к образованию маннита, количество которого, впрочем, всегда относительно мало. Если воспрепятствовать вредному влиянию щелочи более частой нейтрализацией серной кислотой и ускорить действие амальгамы с помощью

Так как оба сахара дают один и тот же глюкозазон, то изомерия основывается на симметрии атома углерода [63], отмеченного в следующей формуле звездочкой:



Поэтому можно ожидать, что возможны взаимные превращения обоих соединений. Конечно, опыт нельзя провести на легко разлагаемых сахарах. Но опыт удается лучше, если его проводить с кислотами этих сахаров, нагревая их с хинолином [64]. Я выбрал именно это третичное основание, так как оно не может образовывать амидоподобных соединений и его, кроме того, легко опять выделить из смеси.

Если нагреть глюконовую кислоту с хинолином до 140°, то она частично превращается в манноновую кислоту; наоборот, последняя при таких же условиях дает значительное количество глюконовой кислоты. Это явление напоминает известное взаимное превращение виноградной и мезовинной кислот.

Так как теперь глюконовая кислота восстанавливается выделяющимся в момент реакции водородом в виноградный сахар, то благодаря этому происходит полный синтез этого сахара.

Такой же метод ведет от *l*-манноновой кислоты к оптическим изомерам глюконовой кислоты и виноградного сахара, и я рад, что могу показать эти продукты вам как новые достижения синтеза. Они приведены выше как *l*-глюконовая кислота и *l*-глюкоза.

Получение *l*-глюконовой кислоты из *l*-манноновой кислоты посредством нагревания с хинолином означает ее синтез; но этот метод — такой трудоемкий и малоэффективный, что, пожалуй, я не обнаружил бы кислоту, если бы не встречал ее раньше и не был бы знаком с ее свойствами.

Как это ни странно, но *l*-глюконовая кислота образуется в достаточных количествах из арабинозы в результате присоединения синильной кислоты вместе с выделенной Килиани арабинозокарбоновой кислотой. Одновременное образование двух стереоизомерных продуктов при присоединении синильной кислоты к альдегиду, которое наблюдалось впервые в этой реакции, достойно внимания как в теоретическом, так и в практическом отношениях.

Как можно было ожидать, *l*-глюконовая кислота опять поразительно похожа на *d*-соединение и обе кислоты в водном растворе соединяются в третье, неактивное вещество, которое дает свои соли и другие неактивные производные.

длительного взбалтывания, то восстановление протекает так же быстро, как и восстановление маннозы и других альдегидных сахаров. Восстановление 10 г виноградного сахара заканчивается через 12—15 ч, но тогда не получают маннита или по крайней мере его количество настолько мало, что я не мог его выделить; вместо него образуется довольно хорошо растворимый в спирте сироп, который во всяком случае содержит шестиатомный спирт, стереоизомер маннита (см., впрочем: *Scheibler C.*— Ber. chem. Ges., 1883, **16**, 3010).

[63] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 374.

[64] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 799.

Из *l*- и *dl*-глюконовой кислоты получают при восстановлении, с одной стороны, оптические изомеры виноградного сахара, которые выше приведены как *l*- и *dl*-глюкозы и, с другой, при окислении —*l*- и *dl*-сахарные кислоты.

Помимо азотосодержащих веществ теперь известно не менее 26 членов ряда маннита, которые разделены на группы фруктозы, маннозы и глюкозы.

Можно было бы поддаться искушению использовать этот богатый материал как пробный камень правильности теории Ле Беля — Вант-Гоффа. Однако я хочу удовлетвориться замечанием, что все соединения укладываются в общие рамки теории, но что мы, вероятно, должны изменить современные представления о систематике изомеров с асимметрическими атомами углерода.

Все члены ряда маннита связаны друг с другом переходами, все их можно получить прямым синтезом. Последовательность синтеза показана в следующей таблице, которая начинается с α-акрозы.

Итак, мы теперь в состоянии получать углеводы от самых простых соединений до самых важных природных сахаров. Однако синтез, опираясь на освоенное таким образом основание, идет дальше к сахарам с более высоким содержанием углерода. Каждая из ранее названных «оз» может присоединением синильной кислоты переводиться в кислоту, содержащую на один атом углерода больше, лактон которой восстанавливается амальгамой натрия в соответствующий сахар, и синтез можно опять повторить таким же способом.

Подобным образом Пассмор и я уже получили из *d*-маннозы соединение $C_9H_{18}O_9$, и границ применения этого метода пока не видно. Старая номенклатура уже недостаточна для обозначения многочисленных синтетических продуктов. Поэтому я предложил новую [65], которая пока смогла бы удовлетворять нашим потребностям.

Сахара в зависимости от числа атомов углерода обозначаются как триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы, нонозы, а отдельные изомеры различаются по первой половине слова, которая отражает его происхождение. Эта номенклатура не совпадает с предположением Шайблера [66], который обозначает сахара $C_{12}H_{22}O_{11}$ (так называемые сахарозы) как биозы и сахара с формулой $C_{18}H_{32}O_{16}$ как триозы. Но в действительности оба предложения легко скомбинировать, образовывая слова гексобиозы, гексотриозы и т. д.

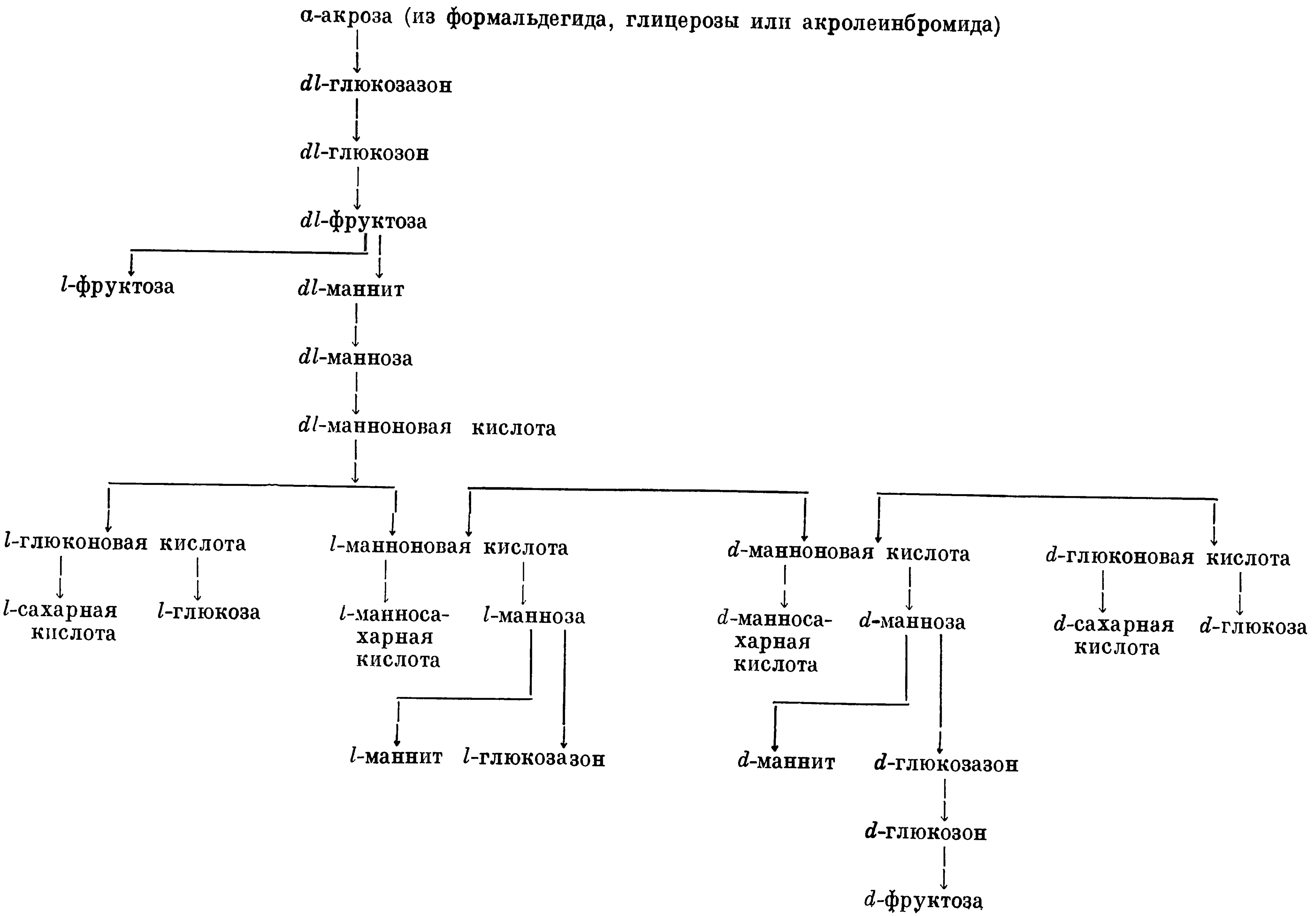
Для того чтобы вообще различать альдегидные и кетонные сахара, по-видимому, вполне подходят названия альдозы и кетозы, которые мне лично предложил Армстронг.

Трудней всего назвать хорошо известные изомеры сахара, которые до сих пор знали под названиями левулёза и декстроза. Несмотря на то что авторами этих терминов были знаменитые Бертло и Кекуле, было бы хорошо отказаться от них. Вместо декстрозы можно использовать старое название «глюкоза», а для левулёзы я уже использовал раньше однозначное название «фруктоза», на которое обратил мое внимание Либерман.

Преимущества новой номенклатуры четко проявляются в приведенных данных, где содержатся все до сих пор известные простые виды сахаров.

---

[65] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 934.
[66] Ber. chem. Ges., 1885, **18**, 646.


α-акроза (из формальдегида, глицерозы или акролеинбромида)
dl-глюкозазон
dl-глюкозон
dl-фруктоза
l-фруктоза
dl-маннит
dl-манноза
dl-маннононовая кислота
l-глюконовая кислота
l-сахарная кислота
l-глюкоза
l-маннононовая кислота
l-манноса-харная кислота
l-манноза
l-маннит
l-глюкозазон
d-маннононовая кислота
d-манноса-харная кислота
d-манноза
d-маннит
d-глюкозазон
d-глюкозон
d-фруктоза
d-глюконовая кислота
d-сахарная кислота
d-глюкоза

Триозы: глицероза (смесь глицеральдегида и диоксиацетона)
Тетрозы: эритроза (вероятно, смесь альдозы и кетозы)
Пентозы: арабиноза (альдоза)
ксилоза
метилпентоза: рамноза (альдоза)
Гексозы: *d*-*l*-*dl*-глюкоза, *d*-*l*-*dl*-манноза } (альдозы); *d*-*l*-*dl*-фруктоза (кетоза) } ряд маннита
галактоза (альдоза ряда дульцита)
сорбоза
формоза, β-акроза } структура неизвестна
метилгексоза: рамногексоза (альдоза)
Гептозы: манногептоза, глюкогептоза, галагептоза, фруктогептоза, метилгептоза: ремногептоза
Октозы: маннооктоза, глюкооктоза
Ннонозы: маннононоза } альдозы

Глицероза и эритроза были подробно рассмотрены ранее.

Среди пентоз вы найдете арабинозу и ксилозу [67]. Первая — альдегид с нормальной углеродной цепью принадлежит к ряду *l*-маннозы. Структура второй еще не установлена. Под ними расположена рамноза, которую нужно рассматривать как метилпентозу с нормальной углеродной цепью.

Число гексоз значительно больше. В приведенном перечне вы находите виноградный и плодовый сахара под названиями *d*-глюкоза и *d*-фруктоза вместе с их оптическими изомерами.

Галактоза и сорбоза, как и раньше, стоят обособленно. И последние синтетически полученные продукты — формоза и β-акроза — еще слишком мало изучены, чтобы можно было судить об их структуре. Я считаю маловероятным, чтобы они имели нормальную углеродную цепь.

Рамногексоза, приведенная в качестве метилгексозы, получена синтетически из рамнозы путем присоединения синильной кислоты. То же самое относится и к стоящим ниже гептозам, октозам, нонозам, о происхождении которых говорят первые части слов манно-, глюко-, гала- и фрукто-.

Большинство этих веществ по своей способности к кристаллизации и красоте превосходит производные природных гексоз.

Самая интересная среди них маннонoза, поскольку она так же легко сбраживается пивными дрожжами, как и виноградный сахар. Этого свойства нет у октоз, гептоз и пентоз, но им обладают большинство гексоз и глицероза.

---

[67] *Wheeler*, *Tollens*.— Ann., 1889, 254, 304.

Итак, очевидно, что дрожжи выбирают сахара с тремя или кратным трем числом атомов углерода [68].

Если вы сравните этот перечень с первым, изображавшим группу сахаров несколько лет назад, то вы поймете размеры новой открытой области.

Некоторые из этих искусственных сахаров наверняка будут еще найдены в растительном мире. Предзнаменование этого уже есть; например, семиатомный спирт, который можно получить восстановлением из манногептозы, идентичен персеиту, содержащемуся в плодах Laurus Persea, и, как показывают последние исследования Макена [69], имеет формулу $C_7H_{16}O_7$. Однако все эти открытия имеют второстепенное значение, они как бы являются побочными продуктами нового метода.

В центре внимания находится синтез виноградного и плодового сахаров, так как с его помощью можно познать замечательные и важнейшие физиологические процессы образования углеродов в зеленых растениях. Если наши знания верны, виноградный и плодовый сахара являются первыми продуктами ассимиляции и, следовательно, составляют углерод, содержащий строительный материал, из которого растения создают все остальные составные части своего организма.

О процессах естественного сахарообразования в настоящее время почти ничего не известно. Опыты, объясняющие этот процесс, являются только гипотезами, о ценности которых можно спорить. И если сейчас я хочу упомянуть один из них, то для того, чтобы показать путь, как, вероятно, можно оценивать результаты моей работы для физиологических экспериментов.

Как считал Байер, угольная кислота в зеленых листьях сначала восстанавливается до формальдегида, который затем, окисляясь, превращается в сахар. Так как до сих пор не удавалось обнаружить какое-нибудь более или менее значительное количество формальдегида в листьях, то, возможно, более перспективно искать там другие промежуточные продукты реакции — особенно глицерозу — известными теперь методами [2*].

Однако несравненно интереснее мне кажется другой вопрос. Химический синтез, как вы уже видели, ведет сначала к оптически неактивной акрозе. В противоположность этому, в растениях до сих пор обнаружены только активные сахара ряда *d*-маннита.

Являются ли они единственными продуктами ассимиляции? Не является ли синтез оптически активных веществ привилегией живого организма? Нет ли здесь особой причины, своего рода жизненной силы? Я полагаю, что нет, и склоняюсь скорее к мнению, что только неполнота нашего знания придает этому процессу ореол чуда [3*].

Известные к настоящему времени факты не говорят в пользу того, что растения сначала, так же как и при химическом синтезе, образуют неактивные сахара и что затем они их расщепляют и используют члены ряда *d*-маннита для построения крахмала, целлюлозы, инулина и т. д., в то время как оптические изомеры служат для других, неизвестных нам целей.

---

[68] См. сноски на с. 164.
[69] C. r. Acad. sci., 1888, **107**, 583; Ann. chim. et phys., 1890 (6), **19**, 1.

С помощью детального изучения сахаров, встречающихся в мире растений, которое теперь существенно облегчено благодаря имеющимся методам, вопрос мог бы быть скоро решен.

Так как эти размышления привели меня в пограничную область между химией и физиологией, то я хочу затронуть еще одну проблему, экспериментальное исследование которой биологам ближе, чем химикам.

Природные углеводы являются, вслед за белками, важнейшим питательным материалом животного мира, особенно для травоядных. Но о судьбе природных углеводов в организме животных предстоит еще много узнать.

Разве было бы невозможным заменить полностью или частично природные углеводы искусственными сахарами и какие бы это имело последствия?

Манноза, которая так похожа на виноградный сахар и легко сбраживается дрожжами, является возможным продуктом питания для высших животных. Однако небольшое изменение питательного материала вызывает и соответствующие изменения обмена веществ.

Будет ли печень, потребляя маннозу, производить новый гликоген, а грудные железы — суррогат молочного сахара; будет ли этот сахар сгорать в организме диабетика?

Еще наглядней должны быть изменения в животных организмах, если удастся кормить их пентозой, гептозой или нонозой, которая очень легко сбраживается. Может случиться, что кровь и ткани изменят свои функции, что свинья или гусь будут давать другой жир, а пчела — другой воск.

Но предположение можно развить дальше.

Ассимилирующие растения образуют из сахара не только сложные углеводы и жиры, но, используя неорганические азотные соединения, и белковые тела. То же самое могут делать плесневые грибки и шизомицеты.

Если теперь стало бы возможным кормить ассимилирующие растения или эти грибки сахаром с другим составом, то, возможно, они были бы вынуждены образовывать даже другой белок. И тогда разве мы не можем ожидать, что изменение строительного материала не повлечет за собой изменения архитектуры. Мы смогли бы оказывать химическое влияние на формирование организма, и это обязательно привело бы к замечательным явлениям — к такому изменению формы, которое намного превосходило бы все то, что было достигнуто в результате разведения и скрещивания различных организмов.

Физиолого-химики со времен фундаментальных работ Вёлера и Фрерихса [70] ввели сотни органических веществ в организм животного, чтобы затем путем чрезвычайных условий найти продукты превращения в моче, но они исследовали почти исключительно соединения, которые не обладали каким-либо сходством с природными продуктами питания.

Применение новых видов сахаров дает химикам новое поле деятельности, которое обещает замечательные всходы.

Здесь биолог стоит перед вопросом, который, насколько я знаю, до сих пор не ставился и который в этой форме и не мог быть поставлен, пока химия не дала материал для опыта.

---

[70] Ann., 1848, 65, 335.

Хотя еще рано думать об успехе, экспериментальная проверка, как мне кажется, необходима.

* * *

Впрочем, для химика осталось еще достаточно работы в области углеводов. Конечно, группа маннита так подробно исследована, как никакая другая в органической химии, но ряд дульцита пребывает в прежнем состоянии.

Предположим, он был бы в ближайшее время так же фундаментально изучен, как его изомерная группа. Тогда стали бы известными еще восемь гексоз со структурой виноградного сахара, не считая неактивных, расщепляемых соединений.

Однако современная теория позволяет предположить, что их не меньше шестнадцати, и, как показывает опыт исследований ряда маннита, весьма вероятно, что все они могут существовать. Ведь можно даже с уверенностью предсказать, что получение их описанными выше методами не будет особо сложным, как только удастся превращать различные винные кислоты в оптические изомеры триоксимасляной кислоты.

Примером задач другого рода является осуществление синтеза, происходящего в растениях, которые из гексоз производят сложные углеводы, по-видимому, весьма простым способом. Впрочем, начало уже положено благодаря получению диглюкозы и искусственных декстринов, а приготовление химическими методами крахмала, целлюлозы, камеди и т. д. может быть только вопросом времени.

Мне хочется верить, что органический синтез, который благодаря великолепным методам, унаследованным нами от старых мастеров, завоевал в короткий промежуток времени — 62 года — мочевину, жиры, многие кислоты, основания и красители растительного царства, затем мочевую кислоту и сахара, не остановится ни перед какими веществами живого организма.

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ САХАРОВ. II*

Доклад [1], в котором я четыре года назад подвел итоги моих опытов, заканчивался перечислением первоочередных научно-исследовательских проблем в этой области. Таковыми мне казались следующие задачи: разработка химии группы сахаров с точки зрения стереохимической теории и синтез сложных углеводов. Что касается последнего, то здесь результаты и на сегодняшний день остаются довольно скудными — они ограничены открытием изомальтозы [2], глюкозидных кислот и спиртовых глюкозидов [3].

В отличие от этого, исследования, предпринятые с целью решения первой проблемы, можно в основном назвать законченными. Благодаря им число альдогексоз увеличилось с 5 до 11, в той же пропорции произошло увеличение числа остальных сахаров и соответствующих кислот и спиртов.

Имеющийся сейчас фактический материал позволяет, во-первых, провести широкую проверку теории асимметрического атома углерода и дает возможность ясно осознать полезность применения ее для систематики. Во-вторых, новые данные можно использовать для объяснения некоторых физиологических процессов. Поэтому мне кажется, что опять пришло время дать сопоставление результатов исследований, по форме отличающихся от первых, но преследующих ту же цель. Кое-кто мог бы посчитать это излишним, так как еще недавно В. Мейер и Якобсон дали в своем учебнике подобный обзор, превосходный по форме и исчерпывающий по содержанию. Кроме того, в «Moniteur scientifique» появилась вторая работа Л. Симона на эту же тему, и, наконец, теоретическая оценка результатов исследований перешла уже в различные учебники стереохимии. Если я, несмотря на это, считаю необходимым также принять участие в этой компилятивной работе, то делаю это, надеясь раскрыть новые стороны рассматриваемого вопроса и полностью вскрыть многочисленные пробелы в исследованиях, указывая одновременно и средства для их заполнения.

Ниже рассмотрены все исследования моносахаридов, проведенные мной и моими учениками с января 1891 г., и даны ссылки на специальную литературу. Из работ других авторов приводятся те, которые мне кажутся важными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Сахара. Одним из первых фундаментальных синтезов, позволивших получить глицерозу, а из глицерозы, акролеинбромида и формальдегида — обе

[1] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2114.
[2] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3687.
[3] Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 2400; 1894, **27**, 2478.

акрозы, были открытие и полимеризация гликольальдегида [4], который с современной точки зрения следует считать простейшим членом семьи сахаров. Он образуется из бромальдегида при действии баритовой воды и аналогично глицерозе превращается разбавленной щелочью в тетрозу согласно уравнению $2C_2H_4O_2 = C_4H_8O_4$.

Кроме того, для искусственного получения сахаров использовались окисление многоатомных спиртов и восстановление одноосновных кислот. Недостаток первого метода, благодаря которому была открыта манноза, а сейчас получают глицерозу, заключается в том, что одновременно образуются альдоза и кетоза и их, как правило, довольно трудно отделить от других продуктов реакции. Поэтому я ограничился получением из них нерастворимых фенилозазонов. Это относится также и к последним случаям применения метода при получении сорбита [5], адонита [6] и ксилита [7].

В этом случае, если все равно что получать — альдозу или кетозу, то в качестве окислителя лучше всего использовать бром и карбонат натрия. Если необходимо получить альдозу, то следует предпочесть азотную кислоту. К сожалению, при применении этой кислоты образуются азотосодержащие продукты, которые могут очень осложнить изолирование сахара и даже получение озазона.

Особый случай представляет собой успешное окисление дульцита с помощью соляной кислоты и двуокиси свинца [8].

О восстановлении одноосновных кислот, что, несомненно, является наиболее удобным методом получения новых сахаров, я не могу сказать ничего нового. Эти сахара применяются в виде лактонов, изолировать которые нет необходимости, а условия для успешного хода процесса восстановления, которое можно использовать и для сахаров ароматического ряда [9], неоднократно подробно описаны [10]. Выход сахара колеблется между 20 и 50% от теоретического и тем больше, чем устойчивее сам лактон. Наряду с сахаром вследствие значительного воздействия амальгамы натрия всегда образуется небольшое количество многоатомного спирта, отделение которого часто довольно трудоемко.

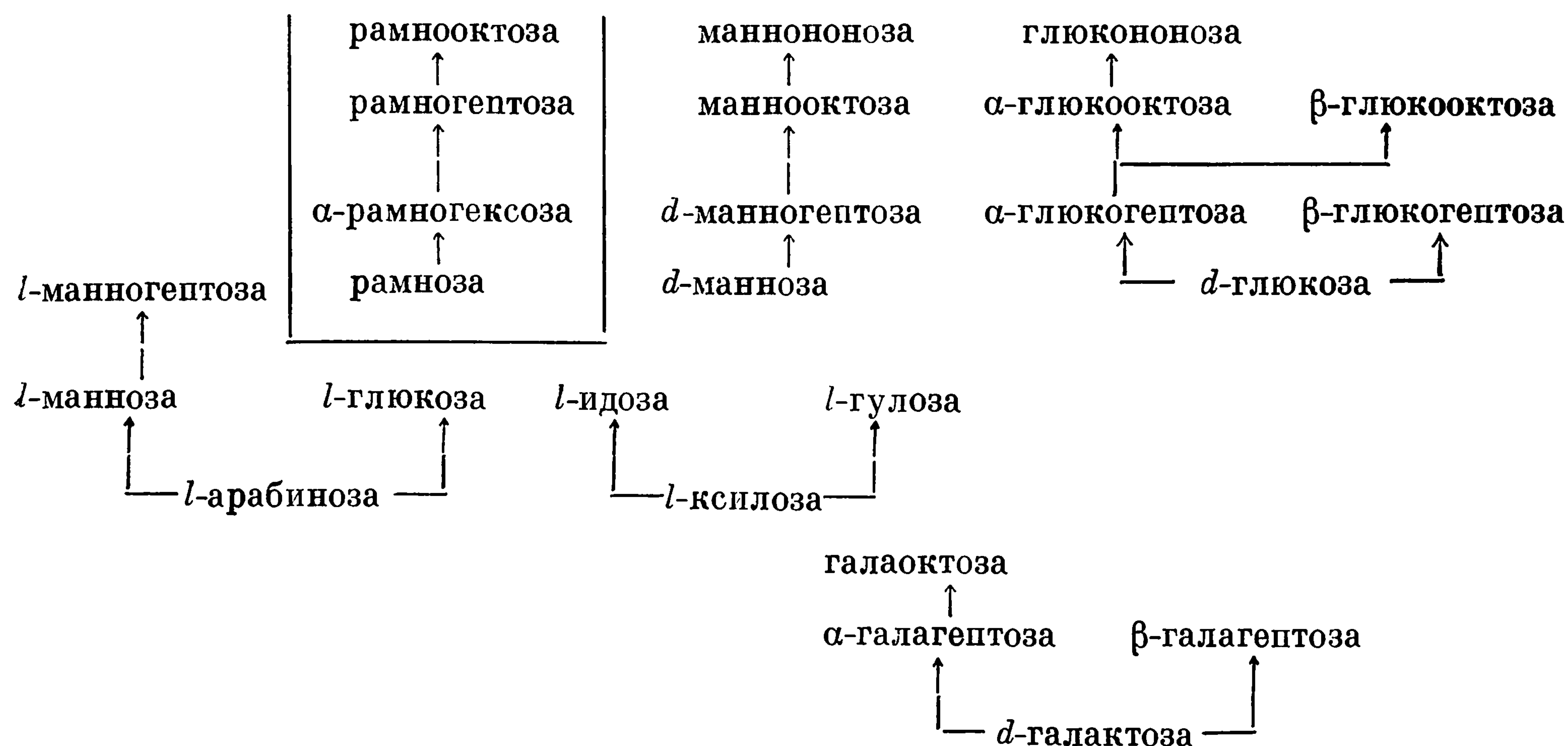
Однако большая часть лактонов превращается в натриевую соль кислоты, и благодаря этому на нее не действует амальгама. Регенерация лактона [11] относительно проста и во всяком случае желательна, если речь идет о ценных препаратах и больших количествах.

Расщепление неактивных сахаров до сих пор осуществлялось только с помощью пивных дрожжей. Этот метод, который сначала позволил получить *l*-фруктозу, а позднее дал аналогичные результаты в случае *dl*-маннозы

---

[4] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 2549.
[5] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3686.
[6] Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 637; 1894, **27**, 2491.
[7] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2486.
[8] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1528.
[9] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 2555.
[10] Ber. chem. Ges., 1892, **23**, 373.
[11] Ann., 1892, **270**, 73.

Таблица 1



или *dl*-глюкозы, хорошо зарекомендовал себя и для *dl*-галактозы [12]. С помощью этого метода было также получено еще неизвестное *l*-соединение.

Для выделения и распознавания сахаров удобными опять оказались гидразоны и озазоны.

Для поляриметрического исследования гидразонов и озазонов, которое необходимо для различения оптических изомеров, я очень успешно использую теперь свет газовых ламп [13] вместо обычного натриевого света, который сильно ослабляется окрашенным раствором. В некоторых случаях в качестве реагента можно предпочесть фенилгидразину *п*-бром-фенилгидразин [14].

Новое, но еще малоиспользуемое средство для характеристики альдоз — это плохорастворимые в воде и в большинстве случаев хорошо кристаллизующиеся меркаптали, которые образуются при взбалтывании сильного солянокислого раствора с меркаптанами. Примерами этих веществ может служить глюкозоэтилмеркапталь с формулой: $CH_2(OH)—(CHOH)_4—CH(SC_2H_5)_2$ [15].

Одноосновные кислоты. Большинство искусственных сахаров, как я уже упоминал ранее, получены в результате восстановления лактонов. Поэтому расширение группы сахаров в основном совпадает с синтезом кислот. Здесь самым плодотворным является метод, впервые примененный Килиани, а затем усовершенствованный мной,— присоединение цианистого водорода к известным сахарам. Он дает в большинстве случаев обе теоретически возможные стереоизомерные кислоты, но, конечно, не в одинаковых количествах. Что касается манногептоновой кислоты, то здесь не удалось, даже несмотря на тщательные поиски, вообще обнаружить вторую форму.

[12] Ber. chem. Ges., 1892, 25, 1259.
[13] Ber. chem. Ges., 1894, 27, 2488.
[14] Ber. chem. Ges., 1891, 24, 4221.
[15] Ber. chem. Ges., 1894, 27, 673.

В прилагаемой табл. 1 сопоставляется синтез альдоз, проведенных посредством этой реакции, причем вместо кислот стоят соответствующие сахара, используемые для дальнейшего синтеза.

Из трех известных кетоз только *d*-фруктозу можно использовать для синтеза данным методом, но дальше фруктогептозы синтез не идет.

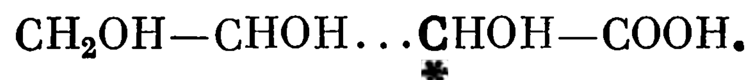
Объединение циангидринной реакции с восстановлением лактонов, по-видимому, позволит получить все члены группы сахаров, если только удастся обнаружить обе оптически активные формы глицеральдегида и получить их в достаточном количестве.

Пока я использую этот идеальный синтез для элементарных учебных целей, чтобы с наибольшим приближением к фактам делать выводы о стереоизомерных сахарах, предусмотренных теорией.

При практическом проведении циангидринной реакции в каждом отдельном случае наиболее благоприятные условия определялись посредством особых проб. Так, например, варьируется концентрация раствора сахара от 20 до 50%, температура от 0 до 25°, длительность воздействия — 1—14 дней, только количество синильной кислоты (немного больше, чем расчетное) оставалось приблизительно постоянным. Как правило, хорошо добавить сначала небольшое количество аммиака, который, согласно наблюдениям Килиани, чрезвычайно ускоряет процесс.

Второй, более ранний метод получения одноосновных кислот группы сахаров базируется на геометрической перегруппировке, которую претерпевают известные соединения при нагревании с органическими основаниями. Сначала использовали хинолин, затем вместо него — пиридин [16]. Лучше всего реакцию проводить в водном растворе и в закрытом сосуде для того, чтобы достичь необходимой температуры 130—150°.

Весь накопленный на сегодня опыт показывает, что перегруппировка ограничивается асимметрическим атомом углерода, связанного с карбоксилом, и вследствие этого новая кислота отличается от первоначальной пространственным расположением относительно атома углерода, отмеченного в нижестоящей формуле звездочкой (*).



$$CH_2OH-CHOH\ldots\overset{}{\underset{*}{C}}HOH-COOH.$$

Реакция, по-видимому, всегда обратима и поэтому дает в результате смесь обоих стереоизомеров, количество которых, впрочем, может быть неодинаково.

В приведенных ниже данных, включающих различные случаи применения этого метода, двойная стрелка показывает, что перегруппировка установлена в обоих направлениях в результате раздельно проведенных опытов. В остальных случаях также весьма вероятна возможность обратных реакций, но она еще не доказана.

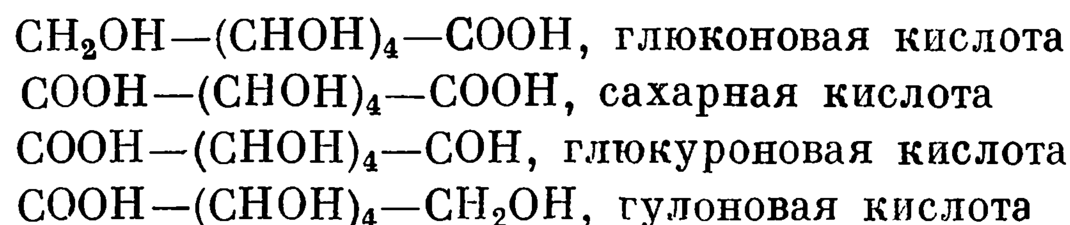
---

[16] Ber. chem. Ges., 1891, 24, 2137, 3622.

$C_5H_{10}O_6$	*l*-арабоновая кислота ↔ *l*-рибоновая кислота
$C_6H_{12}O_7$	*d*-*l*-глюконовая кислота ↔ *d* и *l*-манноновая кислота
	l-гулоновая кислота ↔ *l*-идоновая кислота
	d-галактоновая кислота ↔ *d*-талановая кислота
$C_7H_{14}O_8$	α-глюкогептоновая кислота ← β-глюкогептоновая кислота
	α-галагептоновая кислота ← β-галагептоновая кислота
$C_8H_{16}O_9$	α-глюкогептоновая кислота → β-глюкооктоновая кислота
$C_7H_{14}O_7$	α-рамногексоновая кислота ↔ β-рамногексоновая кислота

К сожалению, во всех этих операциях неизбежны значительные потери вещества, так как при высокой температуре часть кислот в результате вторичных процессов разрушается. К этим процессам относится образование сложных коричневых продуктов, удалить которые иногда довольно трудно, и превращение в фурфурановые производные. Последнее наблюдалось особенно часто в реакциях с арабоновой и галактоновыми кислотами, которые при этом переходили соответственно в пирослизевую [17] и в оксиметилпирослизевую кислоты [18].

Третий, в принципе совершенно новый метод — получение одноосновных кислот из дикарбоновых кислот. На лактоны этих кислот также энергично воздействует амальгама натрия. Причем сначала образуется альдегидокислота, а затем одноосновная кислота. Таким образом, сахарная кислота дает возможность получать последовательно глюкуроновую и гулоновую кислоты [19]. Гулоновую кислоту можно таким же образом приготовить из изомерной гулоновой кислоты или виноградного сахара. Для того чтобы лучше понять переход, я приведу здесь вместе вещества с формулами, которые следует рассматривать пространственно:


$CH_2OH—(CHOH)_4—COOH$, глюконовая кислота
$COOH—(CHOH)_4—COOH$, сахарная кислота
$COOH—(CHOH)_4—COH$, глюкуроновая кислота
$COOH—(CHOH)_4—CH_2OH$, гулоновая кислота

Подобным же образом была получена из слизевой кислоты неактивная рацемическая галактоновая кислота [20].

Конечно, реакция может привести к той же самой кислоте, с которой она и начиналась. Это может произойти даже в том случае, если молекулы с геометрической точки зрения сконструированы совершенно одинаково, как это имеет место у манносахарной кислоты, в результате восстановления которой фактически получается известная манноновая кислота [21].

[17] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 4216.
[18] Ber. chem. Ges, 1894, **27**, 1526.
[19] Ber. chem.Ges., 1891, **24**, 521.
[20] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1247.
[21] Ber. chem Ges., 1891, **24**, 1895.

Применение данного метода, вследствие трудностей получения остальных двуосновных кислот, в настоящее время ограничивается тремя упомянутыми случаями. Однако мне кажется, что этот метод можно довольно успешно использовать для дальнейшего расширения группы сахаров. Предпосылкой для его применения является способность дикарбоновых кислот образовывать лактоны. Простой ли, двойной ли лактон — это все равно, так как можно выбирать такие условия, при которых образуется только одна лактоновая группа, что можно доказать на примере манносахарной кислоты.

Расщепление рацемических кислот с помощью стрихнина, которое впервые я наблюдал на примере *dl*-маннoновой кислоты [22] и которое затем использовали для разложения сахаров других групп (например, Либерман [23] и Эрленмейер [24] для расщепления дибромида коричной кислоты, а Пардью и Уолкер [25] — молочной), оправдало себя и в случае *dl*-галактоновой кислоты [26]. Основание имеет преимущество, заключающееся в том, что его соли с оксикислотами большей частью довольно плохо растворяются в спирте и относительно легко кристаллизуются.

Для изолирования и выделения одноосновных кислот были использованы, как и раньше, лактоны, фенилгидразиды и соли. Из последних особенно следует упомянуть соединение бруцина, которое успешно применялось даже в безнадежных случаях [27]. Иногда для первой очистки хорошо применить нерастворимые основные свинцовые соли. Для того чтобы получить эти соли, я использовал вместо обычного основного ацетата свинца, который не осаждает многие кислоты, гораздо более эффективную чистую двуосновную соль.

Фенилгидразиды, всегда образующиеся при нагревании кислоты до 100° со свободным или уксуснокислым фенилгидразином, хорошо зарекомендовали себя во многих случаях в качестве средства для выделения сахаров; следует только обратить внимание на то, что некоторые из них (например, фенилгидразиды рибоновой, ксилоновой, талоновой, гулоновой, идоновой и β-глюкогептоновой, β-галагептоновой, β-рамногептоновой кислот) легко растворяются в воде.

Двуосновные кислоты. Для получения новых соединений чаще всего применяют известное окисление монокарбоновой кислоты или сахара с помощью разбавленной азотной кислоты. Метод получил еще большее применение после того, как было установлено, что метилированные сахара в результате этой реакции, теряя метильную группу, переходят в дикарбоновые кислоты. Таким образом, из рамнозы $CH_3(CHOH)_4$—COH получают, аналогично простым пентозам, триоксиглутаровую кислоту [28] COOH—$(CHOH)_3$—COOH, а из рамногексоновой кислоты образуется таким же образом слизевая кислота [29]. Ограниченное распространение получила перегруппировка дикарбоновых

22 Ber. chem. Ges, 1890, 23, 379.
23 Ber. chem. Ges., 189, 26, 245.
24 Ann., 1892, 271, 160.
25 J. Chem. Soc., 1892, 754.
26 Ber. chem. Ges., 1892, 5, 1256.
27 Ann., 1892, 270, 84; кроме того: Ber. chem. Ges., 1894, 27, 388.
28 *Will W., Peters C.*— Ber. chem. Ges., 1889, 22, 1697.
29 *Fischer E., Morrell.*— Ber. chem. Ges., 1894, 27, 387.

кислот с помощью пиридина при 140°. Реакция, которая, в частности, привела к открытию аллослизевой кислоты [30], в этом случае также обратима.

Выделение двуосновных кислот значительно облегчается плохой растворимостью их солей, из которых больше всего использовались кальциевые и свинцовые. Последние осаждаются из раствора даже нейтральным ацетатом свинца. Однако для полного осаждения необходимо длительное нагревание, чтобы разрушить легко образующиеся лактоны. Менее характерно, чем в случае монокарбоновых кислот, образование в тех же условиях фенилгидразидов, которые даже в горячей воде плохо растворимы.

Спирты. Получение спиртов из сахаров значительно облегчилось благодаря изменению способа применения амальгамы натрия. Сначала для ускорения действия амальгамы раствор длительное время взбалтывают, затем восстановление идет главным образом в холодном, постоянно слабо подкисленном серной кислотой растворе и только в конце реакции переводится в слабощелочной раствор при комнатной температуре. Благодаря этому удается предотвратить такие побочные реакции, как считавшееся ранее нормальным образование маннита из виноградного сахара [31].

В то время как из альдоз при таких условиях образуется только один спирт, из кетоз благодаря тому, что углерод кетогруппы, присоединяя водород, становится асимметрическим, могут возникать две изомерные формы. Например, фруктоза дает смесь маннита и сорбита [32], и наоборот, она образуется при одновременном окислении обоих спиртов. Таким образом, используя эти простые реакции, можно взаимопревращать не только оба спирта, но также и три важнейшие гексозы — виноградный сахар, маннозу и плодовый сахар.

Использование этого метода в случае дульцита привело к открытию нового гексита — *dl*-талита [33]. К сожалению, до сих пор из-за сложности проведения экспериментов не удается использовать данный метод для изучения кислот.

Выделить и очистить спирты посредством кристаллизации часто довольно трудно, а иногда даже невозможно. Поэтому большим достижением считается метод открытий Мёнье, заключающийся в следующем: спирты обрабатываются горькоминдальным маслом и сильными кислотами, в результате чего они превращаются в плохорастворимые бензилиденовые соединения, из которых они восстанавливаются кипячением с разбавленными кислотами. После того как Мёнье показал возможность использования метода для выделения маннита и сорбита, я применил его для выделения ксилита, адонита, *d*-талита и *dl*-талита.

Подобные бензилиденовые соединения при правильно выбранных условиях реакции дают все многоатомные спирты, но их состав и физические свойства настолько различны, что эти соединения, пожалуй, можно использовать для идентификации и выделения изомерных спиртов [34].

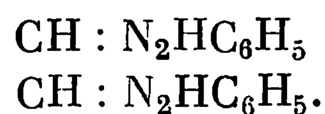
---

[30] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 2133.
[31] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2133; 1894, **27**, 1527.
[32] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3684.
[33] Ber. chem. Ges., **27**, 1528.
[34] Ber. chem Ges., 1894, **27**, 1530. Здесь приведена также вся литература.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ХИМИИ ГРУППЫ САХАРОВ

Чтобы представить достижения химии группы сахаров в целом, в табл. 2а, которая содержит все известные в настоящее время моносахариды и соответствующие им кислоты и спирты, соединения, открытые с января 1891 г., отмечены звездочкой (*). Распределение сахаров на группы и наименование этих групп и отдельных веществ были предложены мной, и с тех пор приняты почти повсеместно (табл. 2а и 2б), к ним следует добавить следующее.

Биозы. Гликольальдегид $CH_2(OH)-COH$, о существовании которого судили ранее только на основании ошибочных данных, был получен из бромацетальдегида с помощью холодной баритовой воды [35]. Он обладает всеми химическими свойствами, наличие которых следует ожидать у простейших сахаров. В частности, с помощью фенилгидразина он превращается в глиоксальозазон



$$\begin{array}{l} CH : N_2HC_6H_5 \\ CH : N_2HC_6H_5. \end{array}$$

К сожалению, получить чистый препарат не удалось вследствие его неустойчивости и сложности получения бромальдегида.

Мне кажется, следует обратить внимание на различие в способе образования гликольальдегида и глицеральдегида. В то время как последний образуется из глицерина, а не из акролеинбромида $CH_2Br-CHB-COH$, первый можно, очевидно, получать из соответствующего бромпроизводного, но не посредством окисления гликоля.

Отношение гликольальдегида к дрожжам, к сожалению, не проверено, ввиду того что примеси бромных соединений ядовиты для фермента. Однако, вероятно, он не сбраживается.

Триозы. О глицерозе новых данных нет. Я полагаю, что нужно указать тол ко на то, что в ряде журналов, главным образом французских, Гримо называют первооткрывателем глицерозы, хотя я показал, что Ван Деен наблюдал ее намного раньше и он же определил, что она сбраживается [36]. Однако остальные данные ее естественной истории собраны Тафелем и мной. Насколько желательно было бы выделить и ввести в циангидринную реакцию глицеральдегид, который составляет только небольшую часть глицерозы, я подчеркнул ранее. Частичное сбраживание дрожжами могло бы быть надежным методом получения одной оптически активной формы.

Тетрозы. Описанная выше эритроза, образующаяся в результате окисления эритрита, является, несомненно, смесью альдозы и кетозы. Я несколько раз безуспешно пытался разделить их, но, так как до сих пор не удалось осуществить обратное превращение фенилэритрозазона в сахар, то здесь продолжает существовать огромный пробел, который ни в коем случае не заполняется недавно открытым синтезом из гликольальдегида. Так, искусственная тетроза [37], образующаяся, вероятно, аналогично альдолю и поэтому,

---

[35] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 2549.
[36] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2124.
[37] Ber. chem. Ges., 1892, **26**, 2553.

Таблица 2а

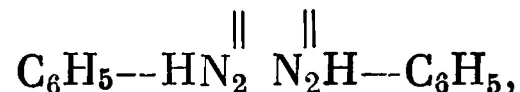
	Альдозы	Одноосновные кислоты	Двуосновные кислоты	Многоатомные кислоты
Биоза	*Гликольальдегид	Гликолевая кислота	Щавелевая кислота	Гликоль
Триоза	Глицероза (смесь альдозы и кетозы)	*d-dl-Глицериновая кислота	Тартроновая кислота	Глицерин
Тетроза	Эритроза	Эритритовая кислота	4 винные кислоты	2 эритрита
Пентоза	*d-l-dl-Арабиноза	l-Арабоновая кислота	l-Триоксиглутаровая кислота	l-Арабит
»	Ксилоза	Ксилоновая кислота	*Ксилотриоксиглутаровая кислота (не акт.)	*Ксилит (не акт.)
»	*l-Рибоза	*l-Рибоновая кислота	*Рибокислота (не акт.)	*Адонит (не акт.)
»	Рамноза	Рамноновая кислота		Рамнит
Метилпентоза	*Хиновоза			
»	*Фукоза			
Гексоза: Группа маннита	d-l-dl-Глюкоза	d-l-dl-Глюконовая кислота		
Гексоза: То же	*d-*l-*dl-Гулоза	*d-*l-*dl-Гулоновая кислота	d-l-dl-Сахарная кислота	d-*l-Сорбит
Гексоза: »	d-l-dl-Манноза	d-l-dl-Маннобовая кислота	d-l-dl-Манносахарная кислота	d-l-dl-Маннит
Гексоза: »	*d-*l-*dl-Идоза	*d-*l-*dl-Идоновая кислота	*d-*l-*dl-Идосахарная кислота	
Гексоза: Группа дульцита	d-*l-*dl-Галактоза	d-*l-*dl-Галактоновая кислота	Слизевая кислота (пасс.)	Дульцит (не акт.)
Гексоза: То же	*d-Талоза	*d-Талоновая кислота	*d-*l-Талослизевая кислота *Аллослизевая кислота	*d-*dl-Талит
Метилгексозы	α-Рамногексоза	α-Рамногексоновая кислота *β-Рамногексоновая кислота		α-Рамногексит

Таблица 2а (окончание)

	Альдозы	Одноосновные кислоты	Двуосновные кислоты	Многоатомные кислоты
Гептоза	*d*-**l*-**dl*-Манногептоза	*d*-**l*-**dl*-Манногептоновая кислота	**d*-Манногептанпентоловая дикислота	*d*-**l*-**dl*-Манногептит (персеит)
»	α-Глюкогептоза	α-Глюкогептоновая кислота	α-Глюкогептанпентоловая дикислота (не акт.)	α-Глюкогептит (не акт.)
»	*β-Глюкогептоза	*β-Глюкогептоновая кислота	*β-Глюкогептанпентоловая дикислота	—
»	α-Галагептоза	α-Галагептоновая кислота	α-Галагептанпентоловая дикислота	α-Галагептит
»	*β-Галагептоза	*β-Галагептоновая кислота	*β-Галагептанпентоловая дикислота	
Метилгептоза	Рамногептоза	Рамногептоновая кислота	—	
»	Манноoктоза	Маннооктоновая кислота	—	Маннооктит
Октоза	α-Глюкооктоза	α-Глюкооктоновая кислота	—	*α-Глюкооктит
		*β-Глюкооктоновая кислота	—	—
»	*Галаоктоза	Галаоктоновая кислота	—	—
Метилоктоза	—	Рамнооктоновая кислота	—	—
Нонозы	Манноноза	Маннононовая кислота	—	—
»	*Глюкононоза	*Глюкононовая кислота	—	*Глюкононит
Ароматический ряд	*Фенилтетроза	*Фенилтетроновая кислота	—	—

Таблица 2б

	Кетозы	Структура неизвестная	Альдегидные кислоты
Триоза	Диоксиацетон (содержится в глицерозе)	—	$(CHOH)_4\langle^{COOH}_{COH}$ Глюкуроновая кислота Оксиглюкононовая кислота (?)
Гексоза	*d*-*l*-*dl*-Фруктоза	Формоза	$(CHOH)_5\langle^{COOH}_{COH}$ Альдегид галактовой кислоты
	сорбоза	β-Акроза	

возможно, имеющая структуру $CH_2OH—CHOH—\overset{*}{C}HOH—COH$, до сих пор выделена только в форме озазона. То, что этот озазон был бы идентичен эритрозазону, можно предвидеть, исходя из следующих соображений. Различия между альдозой и кетозой исчезают при переходе в озазон, далее существует только молекула  которая содержит один асимметрический атом углерода, но известна только в неактивной (рацемической) форме. Всем современным данным соответствует и тот факт, что она образуется как в результате синтеза, так и из неактивного эритрита.

Таким образом, для получения чистых тетроз используемые в настоящее время методы не пригодны. Когда Волю не удалось достичь цели разработанным им способом, а именно посредством разложения пентоз [38], можно было бы исследовать восстановление эритритовой кислоты или, что еще лучше, обоих ее оптически активных компонентов. Но, к сожалению, сейчас еще трудно получить также и кислоту. Поэтому для успеха всей работы прежде всего требуется более удобный способ ее приготовления.

Факты, изложенные выше, ясно показывают, насколько скудными остались наши знания о простых сахарах. Оправданием этому, на мой взгляд, может служить то обстоятельство, что с ними, как показывают длительные опыты с глицерозой, довольно трудно работать.

Несравненно лучше изучены соответствующие кислоты и спирты, которые большей частью давно известны. Они, однако, были включены в таблицу для полноты картины. Новыми здесь являются оптически активные глицериновые кислоты, полученные П. Франкландом и У. Фрю [39] сбраживанием плесенями неактивных форм, и, кроме того, синтетически полученный эритрит. Получение последнего было осуществлено Гринером [40] изящным способом, с помощью бромидов бутадиена, и привело к синтезу не только обычного эритрита, но даже и второй теоретически возможной неактивной формы — рацемического тетрита.

Пентозы. Их число удвоилось. К природной арабинозе, которая, несмотря на правое вращение вследствие связей с *l*-глюкозой, обозначается как *l*-соединение, прибавился оптический изомер, полученный Волем из виноградного сахара с помощью своеобразного метода разложения [41]. Кислотные и спиртовые формы пока не удалось получить, но они, несомненно, будут легко получены из соответствующего сахара.

Тем временем из ксилозы получили ксилит [42] и ксилотриоксиглутаровую кислоту [43]. Оба соединения, в отличие от производных арабинозы, оптически неактивны. Это наблюдение привело к далеко идущим стереохимическим выводам.

[38] Ber. chem. Ges., 1893, 26, 743.
[39] J. Chem. Soc., 1891, 81.
[40] C. r. Acad. sci., 1894, 116, 723; **117**, 553.
[41] Ber. chem. Ges., 1893, 26, 739.
[42] Ber. chem. Ges., 1891, 24, 538; 1894, 27, 2487.
[43] Ber. chem. Ges., 1891, 24, 1842. Здесь впервые эту кислоту, благодаря ее происхождению от ксилозы, отделили от остальных изомеров и определили как оксиглутаровую кислоту.

l-Рибоновая кислота [44] получена в результате перегруппировки *l*-арабоновой кислоты. При окислении она дает также неактивную риботриоксиглутаровую кислоту [44], а при восстановлении сначала *l*-рибозу [44], затем адонит [45]. Еще раньше Э. Мерк обнаружил последний в Adonis vernalis.

Из сахаров легче всего распознать арабинозу, так как она образует с *п*-бромфенилгидразином характерный и плохорастворимый гидразон [46]. Характерным для арабоновой кислоты является фенилгидразид [47], для кислоновой кислоты [48]— соединение соли кадмия и бромида кадмия. Ксилозазон [49] обладает сильной вращательной способностью и резко отличается от своих недавно полученных неактивных рацемических форм [50].

Ксилит и адонит образуют плохо растворимые бензилиденовые соединения и благодаря этому их легко можно отделить от арабита [51]. Нет удобных методов для идентификации рибозы и рибоновой кислоты, если не считать за таковой превращение их в прекрасный адонит.

Неизвестные еще оптические антиподы *l*-рибозы будут, несомненно, получены посредством перегруппировки кислот из *d*-арабинозы. Почти точно так же из ксилозы тем же самым способом можно получить новую пентозу, которая не является оптической противоположностью известных пентоз.

Метилпентозы. Наряду с давно известной рамнозой здесь приведены хиновоза и фукоза. Первая образуется из своего этилпроизводного — так называемого хиновита путем кипячения с разбавленными кислотами [52], а последняя была получена Гюнтером и Толленсом [53] из морских водорослей. Превращение их в один и тот же β-метилфурфурол, который впервые наблюдал Макенн [54] при исследовании рамнозы, доказывает, что все три сахара обладают одинаковым строением. О превращении рамнозы или соответственно рамноновой кислоты в триоксиглутаровую кислоту, которое происходит по схеме: $CH_3—CHOH—(CHOH)_3—COOH + 5O = CO_2 + 2H_2O + COOH—(CHOH)_3 — — COOH$, подробнее речь будет идти дальше.

Гексозы. Несмотря на увеличившееся число гексоз, старое разделение их на группы маннита и дульцита сохраняется. Здесь новыми являются прежде всего обе гулозы и гулоновые кислоты. *l*-Соединения были получены из ксилозы с помощью циангидринной реакции [55], а оптические антиподы восстановлением [56] из *d*-сахарной или соответственно глюкуроновой кислоты. В то время как таким же путем легко перейти от виноградного сахара к гулозе,

---

[44] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 4216.
[45] Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 638.
[46] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 4221; **27**, 2490.
[47] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2627.
[48] *Bertrand.*— Bull. soc. chim., 1891 (3), 5, 554.
[49] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 385.
[50] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2486.
[51] Ср.: Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1531.
[52] *Fischer E., Liebermann C.*— Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 2415.
[53] Ann., 1892, **271**, 86.
[54] C. r. Acad. sci., 1889, **109**, 603.
[55] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 528.
[56] Ber. chem. Ges., 1891; **24**, 521; *Thierfelder.*— Z. physiol. Chem., 1891, **15**, 71.

обратного превращения до сих пор осуществить не удалось. Хотя обе гулозы или гулоновые кислоты под действием азотной кислоты довольно легко превращаются в изомерные сахарные кислоты, однако переход от них к виноградному сахару еще не найден. Кстати, следует заметить, что превращение глюкозы и гулозы в эти сахарные кислоты явилось первым подтверждением одного из важных положений теории асимметрического атома углерода [57].

Кроме того, лактоны обоих гулоновых кислот отличаются тем, что они кристаллизуются из водного раствора раздельно, без образования рацемических соединений [58].

l-Сорбит до сих пор получали только восстановлением *l*-гулозы [59]. Несомненно, его можно получить также из *l*-глюкозы, так как природный сорбит, приведенный в качестве *d*-соединения, как известно, образуется в результате окисления виноградного сахара.

Идоза и соответствующие кислоты являются последними открытыми членами группы [60]. Их название (образованное от idem) должно напоминать об аналогичном геометрическом строении молекулы. *l*-Идоновая кислота образуется вместе с *l*-гулоновой кислотой из ксилозы и в соответствии с этим обе можно перевести друг в друга посредством нагревания с пиридином. Подобным же образом получили и *d*-идоновую кислоту из *d*-гулоновой кислоты. Обе идосахарные кислоты занимают в системе место, которое, как я полагал раньше, следует отдать изосахарной кислоте. Она в свою очередь была исключена из группы после того, как Тиман [61] показал, что она не изомер сахарной кислоты, а содержит на одну молекулу воды меньше.

Оптические изомеры природной *d*-галактозы и соответствующей кислоты были получены из слизевой кислоты, при восстановлении которой прежде всего образуются рацемические соединения. Для расщепления *dl*-галактоновой кислоты была использована стрихниновая соль, а из *dl*-галактозы получили левовращающий сахар с помощью частичного сбраживания пивными дрожжами. Оптическая активность всех этих веществ исчезает, если опять восстановить симметричную структуру молекулы, так как они дают неактивную слизевую кислоту и дульцит [62]. Перегруппировка посредством пиридина ведет от *d*-галактоновой кислоты к *d*-талоновой кислоте, а отсюда известным путем к *d*-талозе или соответственно к *d*-талослизевой кислоте [63].

Чтобы приготовить соответствующие *l*-соединения, нужно только достаточное количество *l*-галактоновой кислоты, которую, правда, довольно трудно получить.

Между тем *l*-талослизевая кислота уже получена совершенно другим способом — посредством окисления β-рамногексоновой кислоты [64]. То же самое

---

[57] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 537.
[58] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1025.
[59] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 2144.
[60] Эти соединения я совместно с Файем опишу в ближайшее время.
[61] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 118.
[62] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1247.
[63] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 3622.
[64] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 391.

относится и к *dl*-талиту, который образуется в результате последовательного окисления и восстановления дульцита [65].

В качестве последней двуосновной кислоты приведена аллослизевая кислота, полученная посредством перегруппировки слизевой кислоты [66]. Восстановление лактона этой кислоты, по-видимому, даст новую одноосновную кислоту, затем сахар и спирт, и если действительно (что я буду рассматривать ниже в качестве одной из возможностей) аллослизевая кислота является неактивной системой, то все эти продукты должны быть рацемическими и их можно удвоить, используя расщепление.

Во всяком случае эту реакцию и затем воздействие на рибозу синильной кислотой необходимо, по моему мнению, использовать в ближайшее время для дальнейшей разработки группы дульцита. Я сам воздержался от этого только из-за трудностей получения исходного материала и вследствие тщетной надежды на более удобный путь.

Благодаря тотальному синтезу стали доступными соединения группы маннита, за исключением *l*-гулозы, *l*-идозы, соответствующих одноосновных кислот и *l*-сорбита.

Однако, чтобы заполнить этот пробел, достаточно восстановить *l*-сахарную кислоту в *l*-гулоновую кислоту известным способом.

Несравненно более сложной является эта проблема в группе дульцита, которая пока совершенно не затронута синтезом.

Все попытки подойти к ней непосредственно от группы маннита не удались, поэтому, по-видимому, окольный путь через пентозы неизбежен. Используя метод разложения Воля, мы перешли бы от *l*-глюкозы к *l*-арабинозе или к *l*-рибозе. Тогда последняя в соответствии с более поздними данными о ее конфигурации должна дать при присоединении синильной кислоты соединение ряда дульцита. Как только это удастся, синтез всех остальных сахаров станет возможным, так как все они связаны друг с другом через слизевую кислоту [67].

Большое число гексоз и их производных особенно осложняет их распознавание. Это имеет большое значение в экспериментальных исследованиях, поэтому я хочу подробно описать мой опыт.

При распознавании сахаров, если не считать изолирования чистых соединений, используются пробы на сбраживаемость, отношение к фенилгидразину и превращение в двуосновную кислоту.

d-Глюкоза, *d*-манноза и *d*-галактоза сбраживаются, а идоза еще не проверена.

Как известно, маннозу легко распознать по ее фенилгидразону, немного сложнее обстоит дело с галактозой [68]. Исследование озазонов, по-видимому, не приносит определенных результатов, так как пары глюкозы и маннозы, гулозы и идозы, галактозы и талозы дают одинаковые продукты.

---

[65] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1528.
[66] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 2137.
[67] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1248.
[68] Ср. растворимость (Ann., 1892, **272**, 173).

Глюкозазон и галактозазон, которые при недостатке опыта можно спутать, несмотря на различия в температуре плавления и растворимости, безошибочно различаются с помощью поляризационного аппарата, так как только первый показывает заметную вращательную способность. Гулозазон резко отличается от обоих предыдущих веществ большей растворимостью в спирте и низкой точкой плавления [69].

Для доказательства присутствия глюкозы, гулозы и особенно галактозы рекомендуется превращать их в двуосновные кислоты, так как сахарная кислота и в еще большей степени слизевая кислота легко распознаются.

Из одноосновных кислот глюконовая, манноновая и галактоновая кислоты дают плохо растворимые фенилгидразиды. Характеризующими являются для первой кислоты соль кальция, для второй — лактон и для третьей — соль кадмия. Для разделения глюконовой и манноновой кислоты можно использовать, наконец, соль бруцина [70].

Гулоновая, идоновая и талоновая кислоты не образуют никаких растворимых соединений, за исключением свинцовых солей, растворимых в воде. Первую кислоту лучше всего распознавать по великолепно кристаллизующемуся лактону. Наличие талоновой кислоты можно доказать косвенным путем — с помощью превращения ее в галактоновую кислоту [71] или в талит [72]. Пока нет хорошего метода для распознавания идоновой кислоты.

То же самое справедливо для идосахарной и талослизевой кислот, которые можно легко выделить в виде свинцовой или калийной соли, однако окончательно подтвердить это довольно трудно. Для второй кислоты в качестве косвенного метода применяется превращение в слизевую кислоту.

Доказательства наличия сахарной и слизевой кислоты известны. Манносахарную кислоту узнают по характерным свойствам лактона и по отношению к Фелинговой жидкости. Аллослизевую кислоту нужно изолировать и идентифицировать по температуре плавления, оптической неактивности и т. д.

Гекситы, за исключением дульцита, выпадают в осадок из сильно солянокислого раствора в виде бензилиденовых соединений под действием горькоминдального масла, а изолирование дульцита значительно облегчается тем обстоятельством, что он плохо растворяется в холодной воде. Окончательное доказательство наличия сорбита затруднено вследствие его слабой способности к кристаллизации. Для предварительной ориентировки так же используют наряду с бензилиденовой пробой превращение его в глюкозазон [73]. Для *d*-талита, который совершенно не кристаллизуется, и для *dl*-талита, который кристаллизуется очень плохо, к счастью, довольно характерными оказались бензилиденовые соединения. Их можно спутать только с производными маннита, если присутствие последнего также проверяется при проведении опыта [74].

---

69 Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 533.
70 Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 801.
71 Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 3625.
72 Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1527.
73 Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3686.
74 Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1527.

Распознавание зеркальноподобных форм осложнено незначительной вращательной способностью свободных гекситов. Здесь может помочь добавка буры или окисление с бромом и содой с последующей проверкой вращательной способности сахара (в основном сильновращающей кетозы).

Метилгексозы. Новыми здесь являются только β-рамногексоновая кислота [75], которую получают из α-соединения с помощью пиридиновой перегруппировки. Аналогично рамнозе обе кислоты в результате окисления, отщепляя метильную группу, превращаются соответственно в слизевую и в *l* талослизевую кислоты. Этот переход был использован для важнейших стереохимических выводов [76].

Гептозы, октозы, нонозы. О многочисленных соединениях этой группы, которые все построены по одной схеме, сказать в отдельности можно немного. Единственная оптическая пара среди них — обе манногептозы [77]. Из всех соединений легче всего получить α-глюкогептозу. Она обладает характерными свойствами и поэтому исследована наиболее подробно [78]. Маннононоза отличается сбраживаемостью, которая отсутствует у стереоизомерной глюкононозы [79], несмотря на происхождение последней от виноградного сахара.

Некоторые из сахаров с более высоким содержанием углерода, например глюкооктоза, глюкононоза, манногептоза, α-галагептоза, манооктоза, маннононоза, образуют плохорастворимые фенилгидразоны и благодаря этому их можно легко изолировать [80].

Одноосновные кислоты отличаются легкостью образования лактонов и внешними свойствами своих производных. Изомеры, обозначенные как α- и β-соединения, имеют противоположное пространственное расположение относительно атома углерода, связанного с карбоксилом.

Среди пяти гептанпентоловых дикислот оптически активной является α-глюкосоединение — факт, заслуживающий внимания со стереохимической точки зрения [81].

Ароматический ряд. В таблицу включена только фенилтетроза, ибо я полагал, что пора строго придерживаться разделения сахаров на альдегидные и кетонные спирты. Но тогда, несомненно, исключаются такие соединения, как инозит, кверцит, хинит, которые раньше — совсем в недавнее время — называли сахарами, но которые в действительности имеют с настоящими сахарами не больше сходства, чем многоатомные спирты.

Для получения фенилтетрозы [82] в качестве исходного материала использовался циангидрин коричного альдегида. Его бромид C_6H_5—CHBr—CHBr—CHOH—CN превращается при кипячении с соляной кислотой в лак-

[75] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 387.
[76] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 384.
[77] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2228; Ann., 1892, **272**, 186.
[78] Ann., 1892, **270**, 64.
[79] Ann., 1892, **270**, 105.
[80] Галагептозы, галактозы и соответствующие кислоты до сих пор описаны только в докторских диссертациях К. Берингера и В. Хёниша. Подробная статья об этих соединениях скоро выйдет в свет.
[81] Ann., 1892, **270**, 91.
[82] Ber. chem. Ges., 1892, **24**, 2555.

тон C_6H_5—CH—CHBr—CHOH—COO; нагревая последний с баритовой водой, получают фенилтетроновую кислоту C_6H_5—CHOH—CHOH—CHOH—COOH. Ее лактон известным способом восстанавливается в сахар, который, в отличие от своих алифатических аналогов, растворяется в эфире. Все эти продукты — ничего другого и не следовало ожидать — являются оптически неактивными, а их расщепление на составляющие компоненты еще надо осуществить.

Кетозы. В качестве важнейших новых данных здесь следует упомянуть о связи сорбозы [83] и *d*-фруктозы [84] с *d*-сорбитом. Впрочем, с этими соединениями, число которых за 4 года не увеличилось, обращались как с пасынками: например, точно не определено даже строение сорбозы.

То же самое относится и в еще большей степени к формозе и β-акрозе, которые обе известны только в форме озазонов.

В то время как первая вообще не была объектом исследований, знания о второй обогатились только негативными данными, ибо было доказано, что ее озазон не является, как можно было бы предположить по аналогии, рацемической формой гулозазона [85].

Число альдегидных кислот, которые замыкают таблицу, также довольно мало. В начале таблицы стоит особенно интересная с физиологической точки зрения глюкуроновая кислота. Она была синтезирована посредством восстановления сахарной кислоты [86], после того как Тирфельдер [87] показал, что глюкуроновая кислота превращается в последнюю. При дальнейшем восстановлении она, по Тирфельдеру, переходит в *d*-гулоновую кислоту. Другую альдегидную кислоту наблюдали при восстановлении слизевой кислоты, но она не была изолирована [88].

Подобные продукты могут образовываться, конечно, также при окислении одноосновных кислот. Килиани получил из галагептоновой кислоты [89] так называемую альдегидгалактоновую кислоту. Относится ли к ним оксиглюконовая кислота [90], полученная Бутру посредством сбраживания дрожжами из глюконовой кислоты, остается спорным до тех пор, пока ее не превратят в двуосновную кислоту.

СТЕРЕОХИМИЯ ГРУППЫ САХАРОВ

Представленный фактический материал, несмотря на упомянутые или очевидные пробелы в таблице, в стереохимическом отношении более полон, чем имеющиеся данные о любой другой группе, и поэтому, по-видимому, наиболее удобен для того, чтобы сравнить выводы умозаключений с действитель-

---

83 *Vincent, Delachanal.*— C. r. Acad. sci., 1889, **111**, 51.
84 Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3684.
85 Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1031.
86 Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 522.
87 Z. physiol. Chem., 1887, **11**, 401.
88 Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1250.
89 Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 1385.
90 C. r. Acad. sci., 1887, **102**, 924; **104**, 369.

ностью. Ни одно наблюдение не противоречит теории асимметрического атома углерода, поэтому я могу ограничиться тем, что приведу результаты, которые можно считать подтверждением этой теории.

1. Число предусмотренных изомеров составляет при n асимметрических атомах углерода и при асимметричной структуре, как известно, 2^n. Это дает 8 альдопентоз. Из них получены 4, и это число увеличится до 6, если к ксилозе и рибозе добавить их оптические антиподы, которые, несомненно, существуют. Из 16 теоретически возможных альдогексоз известны 11, среди которых 5 оптических пар, а каким образом можно получить еще недостающие изомеры, было рассмотрено выше.

2. Однако число форм уменьшается, если у молекулы симметричная структура, как это имеет место в случае дикарбоновых кислот и спиртов. Тогда оно составляет согласно Вант-Гоффу для четного числа асимметрических атомов углерода $2^{n/2-1}(2^{n/2}+1)$, а в случае, если n — нечетное, как я показал[91], 2^{n-1}. Таким образом, расчеты дают 4 триоксиглутаровые кислоты или 4 пентита, среди которых 2 должны быть неактивными, а обе другие должны образовывать оптическую пару. Известны три формы, а еще недостающая зеркальная форма *l*-триоксиглутаровой кислоты или *l*-арабита, несомненно, будет получена посредством окисления или соответственно восстановления *d*-арабинозы.

Что касается сахарных кислот, то здесь получены даже все 10 теоретически возможных изомеров и среди них имеются в соответствии с теорией 4 оптические пары и 2 неактивных вещества. Единственно, что еще отсутствует, так это надежное доказательство того, что аллослизевая кислота аналогично слизевой кислоте обязана своей активностью интрамолекулярной компенсации.

Пример α-глюкогептанпентоловой дикислоты и α-глюкопентита доказывает, как этого и требует теория, что и при большем числе асимметрических атомов углерода существуют неактивные системы.

3. Шестнадцати альдогексозам соответствует только десять дикарбоновых кислот, поэтому шесть последних должны, как первоначально полагал Вант-Гофф, образовываться из двух соответствующих различных сахаров. Фактически наблюдались три подобных случая образования обеих сахарных кислот, каждой — из одной глюкозы и одной гулозы[92], а затем образование слизевой кислоты из обеих оптически изомерных галактоз[93]. То же самое справедливо и для обоих спиртов, сорбита и дульцита.

4. Благодаря только что упомянутой связи слизевой кислоты с обеими галактозами впервые были также экспериментально подтверждены теоретические положения о неактивных, не расщепляемых типах.

Единственным представителем этих систем до сих пор считали неактивную винную кислоту, о которой, однако, знали, что ее нельзя расщеплять как виноградную кислоту. Если неактивность таких веществ действи-

---

[91] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 1839; Ann., 1892, **270**, 67.
[92] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2621; 1891, **24**, 534, 527.
[93] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1260.

тельно обусловлена противоположным оптическим действием двух одинаковых половин молекулы, то тип соединения должен изменяться; если нарушается симметрия структуры, то новый продукт должен быть оптически неактивным при неизмененных асимметрических атомах углерода, но должен обладать способностью к расщеплению. Восстановление слизевой кислоты показывает, что выводы теории правильны, так как в результате этой реакции образуется рацемическая форма галактоновой кислоты, которую легко можно разложить на активные компоненты [94]. Инверсия этого процесса представляет собой упомянутый выше переход обеих активных галактоз или галактоновых кислот в одну слизевую кислоту.

Таким же образом объясняется превращение неактивного адонита в рацемический арабинозазон [95], ксилита — в *dl*-ксилозазон [96] и эритрита в *dl*-тетрозазон [97].

5. Если в результате синтеза или других изменений молекулы возникает новый асимметрический атом углерода, то теория опять позволяет предвидеть образование двух изомеров, во-первых, при восстановлении фруктозы [98], где одновременно образуются маннит и сорбит, и, во-вторых, при проведении циангидринной реакции, дающей в пяти случаях оба изомера, различия которых ограничены, как доказано, вновь возникшим асимметрическим атомом углерода.

Более тщательное исследование этого процесса привело тем временем к более широкому взгляду на то, как протекает синтез в асимметрических системах [99].

В то время как при возникновении первого асимметрического атома углерода оба изомера образуются всегда в одинаковом количестве и дают в итоге неактивный продукт, дальнейший синтез может протекать количественно по-другому, если молекула уже была асимметрической. Убедительными примерами этого могут служить галактоновые кислоты, где значительно преобладают α-соединения, затем α-рамногексоновая кислота [100] и особенно манногептоновая кислота [101]. Выход последней достигает 87% от теоретического. Так как в ее однородности благодаря особым пробам [102] сомневаться не приходится, то, по-видимому, изомерное соединение, которое, несмотря на тщательные поиски, не найдено, вообще не образуется.

Благодаря этим наблюдениям было, насколько я знаю, впервые дано строгое экспериментальное доказательство того, что в асимметрических системах дальнейший синтез также идет асимметрическим образом. Хотя это положение ни в коем случае на противоречит теории, однако оно не является обязательным выводом из нее. Во всяком случае раньше такой

[94] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1247.
[95] Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 637; 1894, **27**, 2491.
[96] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2486.
[97] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 2554.
[98] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3684.
[99] Ann., 1892, **270**, 68.
[100] Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 2174.
[101] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 370.
[102] Ann., 1892, **272**, 190.

вывод не делался, и только в самое последнее время на это обратил внимание Вант-Гофф [10]. Он нашел подходящий пример, подтверждающий этот вывод,— образование из камфоры двух борнеолов, которые отличаются друг от друга количеством и устойчивостью [104]. Однако пока вопрос о структуре камфоры и борнеолов остается открытым, опыт исследования группы сахаров, где условия намного проще и яснее, может иметь силу доказательства. Я придаю особое значение достоверному подтверждению этого положения, так как в дальнейшем я хочу использовать его для объяснения образования сахаров в природе.

6. Уже не раз наблюдали, что с исчезновением асимметрического атома углерода два оптических изомера переходят в тот же самый неактивный продукт. Гораздо реже отмечены случаи, когда при частичном устранении асимметрии происходило исчезновение изомеров. Для группы сахаров примером этих процессов является образование озазонов из альдоз. Углеродный атом в формуле



отмеченный звездочкой (*), при переходе с

$$\begin{array}{c} CH_2OH\ldots C{-}CH \\ \quad\; \| \quad\; \| \\ R{-}NH{-}N \;\; N{-}NH{-}R \end{array}$$

лишается своей асимметрии, поэтому каждые две альдозы должны давать один и тот же озазон. Фактически для фенилозазонов эта идентичность установлена в семи случаях: для арабинозы и рибозы [105], глюкозы и маннозы [106], гулозы и идозы [107], галактозы и талозы [108], α- и β-глюкогептозы [109], α- и β-галакгептозы [110], α- и β-рамногексозы [110].

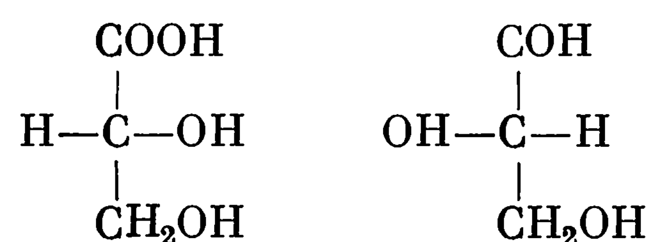
КОНФИГУРАЦИЯ САХАРОВ

Воодушевленный превосходным соответствием теории и результатов постоянно прогрессирующих экспериментальных исследований, которые не раз удивляли меня в процессе моей работы, я уже 3 года назад попытался сделать выводы о конфигурации отдельных сахаров и благодаря этому создать рациональную систематику группы [111]. При этом мне пришлось опираться на общие положения Вант-Гоффа, поэтому я сначала использовал выбранные им знаки плюс (+) и минус (—) для различения форм. Однако позднее оказалось, что эти знаки в первоначальном применении становят-

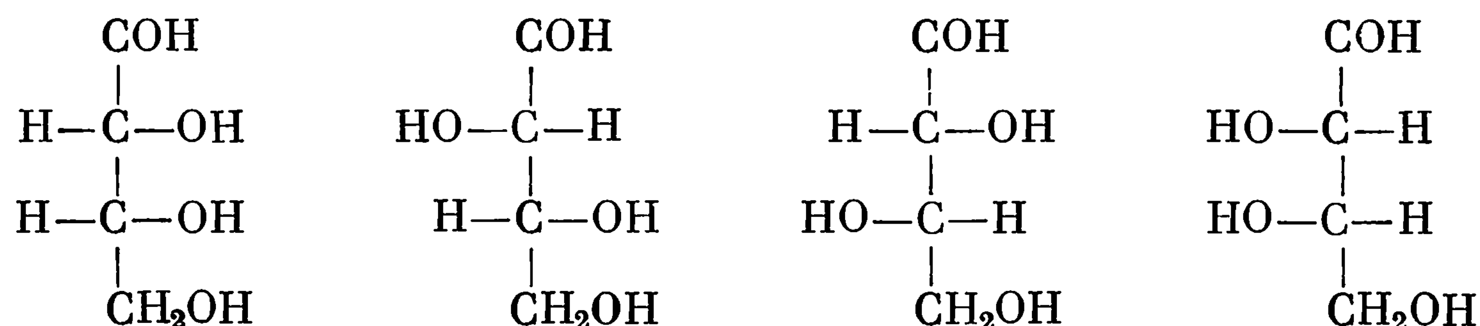
---

[103] Die Lagerung der Atome im Raume. 2. Aufl. 1894, S. 45.
[104] *Mongolfier*, *Haller*.— C. r. Acad. sci., 1887, **105**, 227; 1889, **109**, 187; 1890, **110**, 149; 1891, **112**, 143.
[105] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 4221.
[106] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 374.
[107] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 1975.
[108] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 3625.
[109] Ann., 1892, **270**, 88.
[110] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 391.
[111] Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 1836.

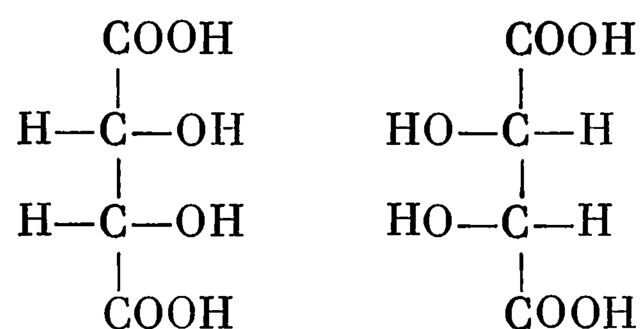
ся двусмысленными, коль скоро число асимметрических атомов углерода меняется, как, например, при синтезе и разложении сахаров. Поэтому я опять стал применять модели и предложил для изображения в тексте их проекции, которые кажутся простыми модификациями структурных формул [112]. Чтобы получить эти проекции, резиновую модель Фридлендера, особенно рекомендуемую для таких целей, кладут на поверхность бумаги таким образом, чтобы все углеродные атомы располагались в одну линию и чтобы все принятые во внимание группы были над плоскостью бумаги. Тогда посредством проецирования получают для первой альдозы, которая может образовывать оптические изомеры, а именно для глицеральдегида следующие две формы:



Если отсюда, как это рекомендуют особенно для учебных целей, посредством циангидринной реакции получить 4 тетрозы, то в итоге получаем формулы:



Обе крайние и обе внутренние формы являются зеркальным отображением друг друга. При превращении в винную кислоту обе внутренние системы дали бы правую и левую винные кислоты, обе крайние — одинаковые неактивные винные кислоты. То, что обе формулы



действительно идентичны, можно проверить, вращая рисунок в плоскости бумаги, которую для всех этих проекций можно располагать любым образом. Если разделить формулу посредине горизонтальной чертой, то становится понятно, так же как и на модели, что обе половины представляют собой зеркальные изображения и что, следовательно, система должна быть неактивной. Эти формулы быстро приобрели «права гражданства», а В. Мей-

[112] Ber. chem. Ges., 1891, 24, 2683.

ер и П. Якобсон [113] еще и упростили их тем, что обозначили асимметрические углеродные атомы штрихами, аналогично шестиугольным формулам бензола. В отдельных случаях, когда нужно одновременно изобразить и строение, и конфигурацию, сокращение кажется мне нецелесообразным, так как вследствие этого могут возникнуть недоразумения. Однако если речь идет об объяснении стереохимических связей в более значительной группе, то такая возможность отпадает, а экономия места настолько велика, что я сам охотно использую преимущества сокращения. В табл. 3 приведены подобные сокращенные формулы всех тех соединений группы сахаров, конфигурации которых изучены. Чтобы были понятнее те наблюдения, которые легли в основу этой таблицы, мне, однако, казалось необходимым, говоря о пентозах и гексозах, привести также еще неизвестные формы. Таким образом, обзор включает в себя всю теоретическую систему и вследствие этого обладает тем преимуществом, что в нем все пробелы выявляются еще отчетливее.

Формулы пронумерованы подряд. Я отказался от особого обозначения соединений, являющихся зеркальным отображением, формулами 1 и 2, или 5 и 7, поскольку их и так легко можно узнать. Для сахара и одноосновной кислоты, которые имеют одинаковую конфигурацию, приведены формулы только первого соединения, как и для дикарбоновой кислоты и спирта.

Связи двуосновных кислот и сахаров наглядно видны из расположения. Так, например, формула 9 образуется как из формулы 1, так и из формулы 2; наоборот, формула 21 соответствует только сахару (формула 13).

Гексозы вновь разделены на группы маннита и дульцита, различие заключается в расположении относительно обоих средних углеродных атомов, где два гидроксила стоят у дульцита и его производных всегда по одну сторону, а у членов группы маннита — в противоположных сторонах. Здесь переходы еще не наблюдались, так как все до сих пор изученные перегруппировки происходят у внешних углеродных атомов.

В ряду маннита все формы сахаров кислот и спиртов, за исключением обоих идитов, известны. Здесь находятся четыре такие совершенно одинаковые по строению дикарбоновые кислоты: № 21—24, которые соответствуют только одному сахару.

Последний раздел (формулы 39—49) содержит соединения различного состава. В формулах рамнозы (39) и обеих рамногексоновых кислот карбинол, связанный с метилом, отмечен вопросительным знаком (?), так как в этом случае не известно положение гидроксила. Подобные неполные конфигурационные формулы с одним или несколькими знаками вопроса можно было бы дать для многочисленных, не приведенных в таблице гептоз, октоз и ноноз.

Формулы членов группы маннита и группы пентоз, между которыми существует несколько переходов, выводились следующим образом. Сахарная кислота образуется из двух различных сахаров, глюкозы и гулозы и, естественно, относится к формулам 25, 26, 36, 37, 38. Однако отсюда выпадают

[113] Lehrbuch der organischen Chemie, S. 903.

Таблица 3

Пентозы, пентоновые кислоты, пентиты и триоксиглутаровые кислоты

1	2	3	4	5	6	7	8
COH HO—H HO—H HO—H CH_2OH l-Рибоза l-Рибоновая кислота	COH H—OH H—OH H—OH CH_2OH	COH H—OH HO—H H—OH CH_2OH l-Ксилоза l-Ксилоновая кислота	COH H—OH H—OH HO—H CH_2OH	COH H—OH HO—H HO—H CH_2OH l-Арабиноза l-Арабоновая кислота	COH H—OH H—OH HO—H CH_2OH	COH HO—H H—OH H—OH CH_2OH l-Арабиноза	COH HO—H HO—H H—OH CH_2OH

9	10	11	12
COOH H—OH H—OH H—OH COOH Риботриоксиглутаровая кислота адонит (неактивный)	COOH H—OH HO—H H—OH COOH Ксилотриоксиглутаровая кислота Ксилит (неактивный)	COOH H—OH HO—H HO—H COOH l-Триоксиглутаровая кислота l-Арабит	COOH HO—H H—OH H—OH COOH

Гексозы, гексоновые кислоты, гекситы и сахарные кислоты

а) группа маннита

13	14	15	16	17	18	19
COH H—OH H—OH HO—H HO—H CH_2OH	COH HO—H HO—H H—OH H—OH CH_2OH	COH HO—H H—OH HO—H H—OH CH_2OH	COH H—OH HO—H H—OH HO—H CH_2OH	COH HO—H H—OH HO—H HO—H CH_2OH	COH H—OH H—OH HO—H H—OH CH_2OH	COH H—OH HO—H H—OH H—OH CH_2OH
l-Манноза l-Маннонoвая кислота	d-Манноза d-Маннонoвая кислота	l-Идоза l-Идоновая кислота	d-Идоза d-Идоновая кислота	l-Глюкоза l-Глюконовая кислота	l-Гулоза l-Гулоновая кислота	d-Глюкоза d-Глюконовая кислота
20	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**
COH HO—H HO—H H—OH HO—H CH_2OH	COOH H—OH H—OH HO—H HO—H COOH	COOH HO—H HO—H H—OH H—OH COOH	COOH HO—H H—OH HO—H H—OH COOH	COOH H—OH HO—H H—OH HO—H COOH	COOH HO—H H—OH HO—H HO—H COOH	COOH H—OH HO—H H—OH H—OH COOH
d-Гулоза d-Гулоновая кислота	l-Манносахарная кислота l-Маннит	d-Манносахарная кислота d-Маннит	l-Идосахарная кислота	d-Идосахарная кислота	l-Сахарная кислота l-Сорбит	d-Сахарная кислота d-Сорбит

б) Группа дульцита

27	28	29	30	31	32	33	34
COH HO—H H—OH H—CH HO—H CH_2OH l-Галактоза l-Галактоновая кислота	COH H—OH HO—H HO—H H—OH CH_2OH d-Галактоза d-Галактоновая кислота	COH HO—H HO—H HO—H HO—H CH_2OH	COH H—OH H—OH H—OH H—OH CH_2OH	COH H—OH H—OH H—OH HO—H CH_2OH	COH H—OH HO—H HO—H HO—H CH_2OH	COH HO—H H—OH H—OH H—OH CH_2OH	COH HO—H HO—H HO—H H—OH CH_2OH d-Талоза d-Талоновая кислота

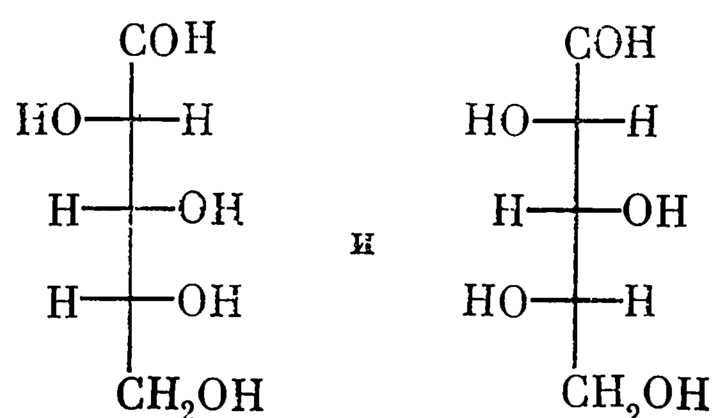
35	36	37	38
COOH H—OH HO—H HO—H H—OH COOH Слизевая кислота дульцит (пассив.)	COOH H—OH H—OH H—OH H—OH COOH Аллослизевая кислота (пассив.)	COOH H—OH H—OH H—OH HO—H COOH l-Талослизевая кислота	COOH HO—H HO—H HO—H H—OH COOH d-Талослизевая кислота d-Талит

Различные соединения

39	40	41	42	43	44	45	46
COH H—OH H—OH HO—H CH·OH? CH_3	COH HO—H H—OH H—OH HO—H CH·OH? CH_3	COH H—OH H—OH H—OH HO—H CHOH? CH_3	COH H—OH H—OH HO—H H—OH H—OH CH_2OH	COH HO—H H—OH HO—H H—OH H—OH CH_2OH	COOH H—OH H—OH HO—H H—OH H—OH COOH	COOH HO—H H—OH HO—H H—OH H—OH COOH	COOH HO—H HO—H H—OH HO—H COH
Рамноза Рамноновая кислота	α-Рамногексоза α-Рамногексоновая кислота	β-Рамногексоза β-Рамногексоновая кислота	α-Глюкогептоза α-Глюкогептоновая кислота	β-Глюкогептоза β-Глюкогептоновая кислота	α-Глюкогептанпентоловая дикислота (инактивная)	β-Глюкогептанпентоловая дикислота	Глюкуроновая кислота

47	48	49
CH_2OH · CO H—OH HO—H HO—H CH_2·OH	CH_2OH · CO HO—H H—OH H—OH CH_2·OH	CH_2·NH_2 · CO HO—H H—OH H—OH CH_2·OH
l-Фруктоза	d-Фруктоза	Изоглюкозамин

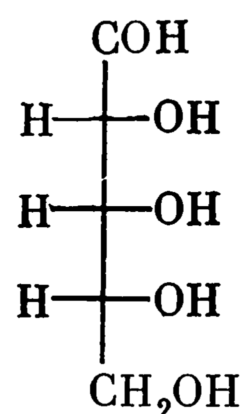
формулы 35 и 36 как неактивные системы, а формулы 37 и 38 исключаются в результате рассмотрения случая манносахарной кислоты. Она находится в таком же отношении к сахарной кислоте, как и манноза к глюкозе, а эти два сахара отличаются, что, несомненно, явствует из идентичности их озазанов и их связей с фруктозой и арабинозой, только расположением относительно углеродного атома, стоящего рядом с альдегидной группой. Если бы теперь сахарная кислота была бы формулой 37 или 38, то манносахарная кислота должна была бы стоять под номерами формул 35 или 36. Однако это невозможно из-за оптической активности. Таким образом, для *l*- и *d*-сахарных кислот остаются только формулы 25 и 26. Так как современный уровень знаний не дает возможности определить, какая из них правая, а какая левая, и так как, кроме того, сами формулы не решают вопроса о том, прямой или обратной относительно часовой стрелки является последовательность H и OH у отдельных атомов углерода, я выбрал произвольно для *d*-сахарной кислоты формулу 26, так как, несомненно, удобнее оперировать только с одной формулой. Но после того, как это сделано, всякий произвол прекращается; напротив, теперь установлены формулы всех оптически активных соединений, которые когда-либо были связаны экспериментально с сахарной кислотой. Сахарной кислоте соответствуют обе альдозы, глюкоза и гулоза. Для того чтобы решить, какая из них имеет в *d*-ряду формулу 19 или 20, необходимо вернуться к пентозам. Первая образуется в результате циангидринной реакции из арабинозы, вторая — из ксилозы. Для доказательства не имеет значения тот факт, что эти опыты проводились только в *l*-ряду. Если удалить из формул 19 и 20 асимметрический углеродный атом, который возникает при присоединении синильной кислоты, то получаются формы:



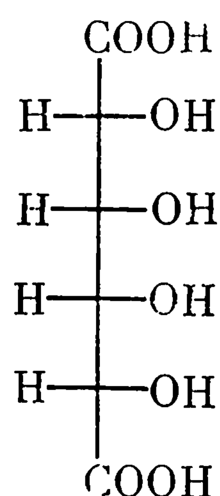
Только вторая может давать неактивную дикарбоновую кислоту, что соответствует ксилозе, поэтому ее формула принадлежит оптическому антиподу природной ксилозы, а первая — *d*-арабинозе. Отсюда теперь следует формула 19 для *d*-глюкозы, формула 20 для *d*-гулозы. Затем получаем формулы маннозы — из ее связей с глюкозой, идозы — из отношения к гулозе, рибозы — из связей с арабиновой и второй неактивной триоксиглутаровой кислотой.

Имеющийся на сегодня экспериментальный материал позволяет вести доказательство вышеупомянутых формул на другой основе. В этом случае исходным пунктом рассмотрения является ксилоза. Она дает, с одной стороны, неактивную триоксиглутаровую кислоту и естественно попадает под

номера формул 1—4, с другой — одновременно гулозу и идозу, которые обе соответствуют активным дикарбоновым кислотам. Последнее не было бы возможным, если бы ксилоза имела формулу:



или была ее зеркальным отображением, так как тогда либо сахарная кислота, либо идосахарная должна была бы иметь конфигурацию



и, следовательно, быть неактивной.

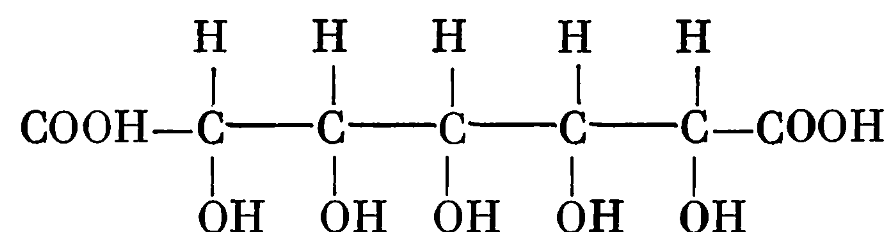
Таким образом, для ксилозы остаются только формулы 3 и 4, а для ксилотриоксиглутаровой кислоты устанавливаем формулу 10. Отсюда сразу следует для риботриоксиглутаровой кислоты, также неактивной, формула 9 и для рибозы — 1 и 2. Наконец, для арабинозы, вследствие ее связей с рибозой, получаем формулы 5 и 7.

Теперь нужно только определить формулу *d*- и *l*-соединений. Для этого опять необходим произвольный выбор. Чтобы не противоречить вышесказанному, приписываю природной ксилозе формулу 3. Теперь, чтобы определить, какая из формул 5 или 7 — принадлежит *l*-арабинозе, необходимо связать ее с ксилозой, и это опять нужно сделать с помощью сахарной кислоты. Переход обеих пентоз посредством циангидринной реакции и последующего окисления в ту же самую *l*-сахарную кислоту возможен только тогда, когда *l*-арабиноза имеет конфигурацию 5. Но коль скоро установлены формулы ксилозы, арабинозы и сахарной кислоты, все остальные, как и ранее, можно получить методом дедукции.

Очевидно, что оба существенно различных пути ведут к одинаковому результату, благодаря чему его надежность значительно повышается. Вопрос решался бы еще проще, если бы удалось связать пентозы с винными кислотами.

Определение конфигурации членов группы дульцита, по существу, не зависит от изложенного выше [114]. Здесь в центре находится слизевая кислота, которая экспериментальным способом связывается со всеми остальными членами и, кроме того, совершенно точно определена как неактивная система. Следовательно, для нее выбор ограничивается формулами 35 и 36 из-за ее связи с рамнозой. Эти метилпентозы дают при энергичном окислении активную триоксиглутаровую кислоту. Аналогичное превращение претерпевают обе ее карбоновые кислоты. α-Рамногексоновая кислота дает слизевую кислоту, поэтому для последней исключается формула 36, ибо она не может соответствовать формуле активной триоксиглутаровой кислоты. Таким образом, для слизевой кислоты остается только формула 35, а для обеих галактоз — формулы 27 и 28. Теперь, если нужно еще установить формулы *d*- и *l*-соединений, то необходимо использовать β-рамногексоновую кислоту, так как, к сожалению, еще нет переходов между группами маннита и дульцита. Она при окислении дает *l*-талослизевую кислоту. Так как последняя находится в таком же геометрическом отношении к слизевой кислоте как β-рамногексоновая кислота к α-соединению, то напрашивается важный вывод, заключающийся в том, что при окислении рамнозы и ее карбоновых кислот отщепляется метильная группа. После решения этого вопроса становится ясно, что рамноза только тогда может давать *l*-триоксиглутаровую кислоту, когда она имеет конфигурацию 39. Отсюда далее получаем формулы рамногексоновых кислот, талослизевых кислот, а также формулы трех сахаров группы дульцита.

Формулу слизевой кислоты можно вывести другим путем, опять исключая 36. α- и β-Галагептоновые кислоты, образующиеся из галактозы, дают при окислении две изомерные гептанпентоловые дикислоты, которые оптически активны. Это было бы невозможно, если бы галактоза имела формулу 29 или 30, так как тогда одна из двух дикарбоновых кислот, а именно с конфигурацией



должна была бы быть неактивной.

Наконец, только формула 35 годится для того, чтобы однозначно объяснить превращение слизевой кислоты в виноградную кислоту [115].

Аллослизевая кислота из предосторожности отмечена знаком вопроса, так как еще нет надежных доказательств ее интрамолекулярной неактивности.

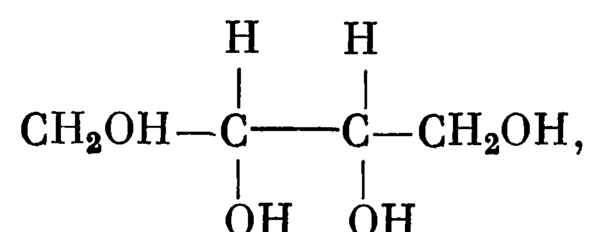
Формулы 42—45, выпадающие на долю глюкогептоз и соответствующих им дикарбоновых кислот, выводятся, с одной стороны, из конфигурации виноградного сахара, а с другой — из неактивности α-глюкогептанпенто-

[114] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 382.
[115] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 394.

ловой дикислоты [116]. Конфигурация глюкуроновой кислоты (формула 46) основана на превращении в гулоновую кислоту, а конфигурация фруктозы и изоглюкозамина — на известных связях с маннитом и глюкозой. Из природных сахаров в таблице отсутствует только сорбоза. Так как она представляет собой кетон сорбита, но дает озазон, который отличается как от глюкозазона, так и от гулозазона, то возможно, что она имеет структуру $CH_2OH-CHOH-CO-CHOH-CHOH-CH_2OH$. Правда, ее трудно совместить с превращением в триоксиглутаровую кислоту, однако нельзя забывать, что Килиани и Шайблер [117] получили эту кислоту в очень малом количестве и что поэтому данная реакция не может иметь решающего значения. Аналогичные сомнения существуют относительно структуры изосахарной и хитоновой кислот, для которых больше не остается места в теоретической системе группы сахаров и которые, вследствие своих свойств, отличных от свойств остальных членов группы, занимают особое место [118].

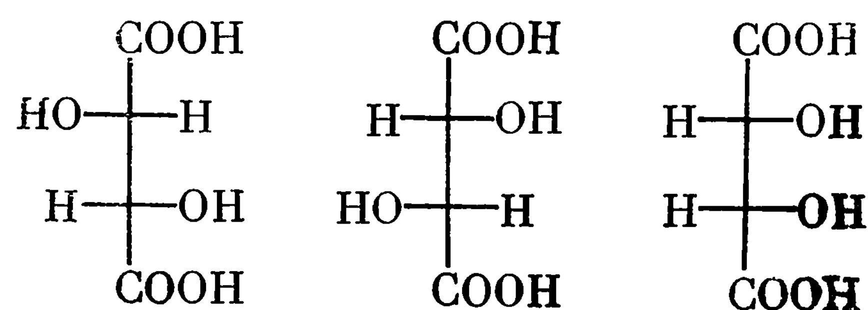
В ряду тетроз, которые преднамеренно не включены в последнюю таблицу, стереоизомерные формы известны только для спиртов и дикарбоновых кислот.

Природный эритрит, который в результате окисления переходит в неактивную винную кислоту, имеет формулу



а второй тетрит, полученный синтетическим путем Гринером, пожалуй, представляет собой рацемическое соединение двух отдельных активных систем.

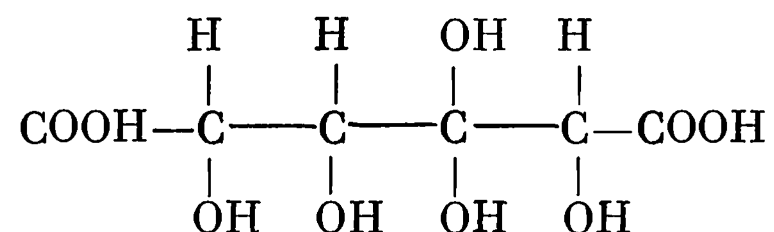
Три винные кислоты имеют формулы:



из них последняя принадлежит неактивному соединению. Но какая из двух других представляет правую винную кислоту? Этот вопрос раньше был бы излишним, однако он больше не является таковым, с тех пор как для сахаров выбраны определенные формулы для *d*- и *l*-соединений, и благодаря этому данные формулы определяются однозначно. К сожалению, единственный известный переход от сахаров к активным винным кислотам — превращение *d*-сахарной кислоты в правую винную кислоту — не являет-

[116] Ann., 1892, **270**, 65.
[117] Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 3278.
[118] *Fischer E.*, *Tiemann F.*— Ber. chem. Ges., 1894, 27, 138.

ся определяющим, так как молекула



в зависимости от места, у которого происходит разрыв углеродной цепи, может давать все три винные кислоты [119].

Однако результат был бы однозначным, если ксилозу разлагать по методу Воля и возникшую при этом тетрозу переводить в дикарбоновую кислоту. Пока мне кажется, что это самый перспективный путь определения конфигурации обеих винных кислот и всех близких им субстанций, например яблочной кислоты, аспарагиновой кислоты и т. д.

Эту задачу, естественно, можно обобщить и, более того, перенести на все алифатические соединения с асимметрическими атомами углерода. Благодаря этому для экспериментального исследования открывается новое широкое поле, и так как возделывание его в конце концов всегда должно быть связано с сахарами, то оно даст нам наряду с общей стереохимической системой группы жиров ряд новых данных о преобразовании углеводов, которые могут быть особенно полезными для химии растений и животных.

НОМЕНКЛАТУРА

По мере того как расширяется круг стереохимических исследований, будет расти потребность в наиболее кратком выражении их результатов.

Конфигурационные формулы достаточно ясны, но они не регистрируемы и, кроме того, занимают много места. Однако выбор эмпирических наименований перешел естественные границы и уже, как я полагаю вынужденно, вышел за пределы допустимого. Такие слова, как идоза, гулоза, талоза, рибоза, если соединения будут найдены в природе или приобретут другой какой-либо особый интерес, вероятно, будут еще долго употребляться, но они, по-моему мнению, имеют весьма эфемерное право служить простыми наименованиями химических индивидов. Это еще в большей степени справедливо для таких выражений, как риботриоксиглутаровая кислота или α-рамногексоновая кислота, которые не обладают даже таким преимуществом, как краткость. На их месте, вероятно, появляются рациональные названия, и, чтобы сделать это возможным, я предлагаю снова обозначить конфигурацию знаками плюс (+) и минус (—). Однако они должны выражать, как это было раньше у Вант-Гоффа, не влияние отдельного асимметрического атома углерода на оптические свойства молекулы, а отражать только положения какого-либо заместителя с левой или правой стороны вышеупомянутых конфигурационных формул. Для устранения двусмысленности необходимо сначала объединить положение формулы и последовательность асимметрических атомов углерода. Опираясь частично на решения Женевского

[119] Ber. chem. Ges., 1894, 27, 394.

конгресса, я предлагал для группы сахаров, где мы имеем дело только с соединениями с нормальной углеродной цепью, следующей модус. Формула всегда рассматривается таким образом, чтобы у сахаров альдегидная или соответственно кетонная группа, а у одноосновных кислот карбоксил стояли сверху, как это уже сделано в табл. 3. Отсчет начинается сверху, а знак + или — означает положение гидроксила.

Тогда в зависимости от того, применяется ли особая или принятая в Женеве номенклатура, получаем следующие наименования: виноградный сахар = гексоза + — + + или гексанпентолал + — + +; *l*-глюкоза = гексоза — + — — или гексанпентолал — + — —; ксилоза = пентоза + — + или пентантетролал + — +; рамноза = метилпентоза + + — ? или гексан — 2,3,4,5 — тетролал + + — ?; *d*-глюконовая кислота = гексоновая кислота + — + + или гексанпентоловая кислота + — + +.

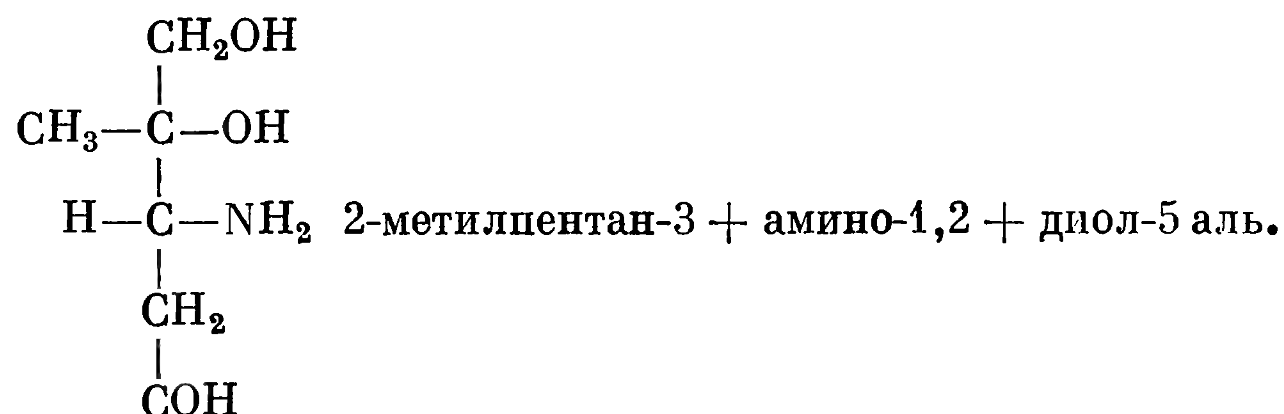
Нет необходимости особо говорить о том, что вышеупомянутые сахара являются альдозами, так как это само собой следует из числа стерических знаков: 4 асимметрических атома углерода имеются только в альдогексозах.

По-другому обстоит дело с кетозами, где нужно обозначать положения кетонной группы, например: *d*-фруктоза-α-кетогексоза — + + гексанпентол — 2-он — + +.

Для симметричных структур, а следовательно, для дикислот и спиртов группы сахаров нет предпочтительного положения, вследствие этого здесь получаем, полагая, что отсчет идет сверху вниз, двойное стерическое обозначение, например:
d-сахарная кислота = гексантетроловая дикислота + — + + или — — + —; *l*-сахарная кислота = гексантетроловая дикислота — + — — или + + — +; неактивная винная кислота = бутандиоловая дикислота + + или — — дульцит = гексангексол + — — + или — + + —.

Очевидно, что одного из двух знаков достаточно, так как благодаря этому конфигурация определяется однозначно.

Общепринятость конфигурационных формул для группы сахаров позволит этот же принцип использовать теперь как для ряда жиров, так и для всех остальных соединений с асимметрическими атомами углерода (внося соответствующие изменения также и для циклических систем). По моему мнению, проще всего, следуя решениям Женевского конгресса, всегда располагать формулы так, чтобы обычная нумерация заместителей начиналась сверху, и тогда для сложных систем указывать стерические знаки сразу же за номером, например



ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НА ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Группа сахаров дает много примеров того, как пространственное строение молекул может сильно изменять не только оптическую вращательную способность [120], но также и другие физические свойства, например растворимость, температуру плавления, устойчивость к нагреванию. В то время как зеркально отображенные формы, как и следовало ожидать, исходя из ранее накопленного опыта, ведут себя совершенно одинаково, другие изомеры, например слизевая и сахарная кислоты (или дульцит и талит), резко различаются по свойствам.

Пока закономерность определить нельзя. Следует только отметить, что оптически активные системы обладают гораздо меньшей растворимостью и более высокой точкой плавления, чем изомеры. Это справедливо для слизевой кислоты, аллослизевой кислоты, ксило- и риботриоксиглутаровой кислот, α-глюкогептанпентоловой дикислоты, дульцита и адонита. По-другому, однако, ведут себя ксилит и α-глюкогептит, а также, как известно, неактивная винная кислота.

Среди химических свойств, на которые влияет конфигурация, в первую очередь следует отметить способность образовывать рацемические соединения. Этим свойством обладают только зеркально отображенные формы, но иногда оно отсутствует и у них. Подобное давно известное исключение составляют обе натриевоаммониевые соли тартроновой кислоты, у которых согласно интересным наблюдениям Вырубова [121], Вант-Гоффа и Ван Девентера [122] рацемическая система существует только в случае, если температура превышает четко определенный предел.

Второй пример раздельной кристаллизации активных антиподов дает нам аспарагин [123], а в группе сахаров — лактон гулоновой кислоты [124]. Последнее наблюдение побудило меня резко подчеркнуть различия между рацемическими соединениями и оптически неактивными механическими смесями и поставить вопрос о критериях рацемии. В газообразном состоянии и в разбавленных растворах различия, по-видимому, не встречаются. Каким образом обстоит дело с жидкостями — этот вопрос до сих пор мало изучен. Вероятно, определяющим признаком является изменение удельного веса, преломление света, магнитное вращение или возможное выделение тепла, которое происходит при смешивании двух оптических антиподов [125].

---

[120] Ср.: Van't Hoff. Die Lagerung der Atome im Raume. 2. Aufl. S. 119.
[121] C. r. Acad. sci., 1886, **102**, 627.
[122] Z. phys. Chem., 1887, **1**, 173.
[123] Piutti. C. r. Acad. sci., 1886, **103**, 134; *Körner*, *Menozzi*.— Ber. chem. Ges., 1888, **21**, Ref. 87.
[124] Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1025. Позже Purdie (Trans. Chem. Soc., 1893, 1143) наблюдал также раздельную кристаллизацию обоих цинкоаммониумлактатов.
[125] Против моего предыдущего замечания (Ber. chem. Ges., **27**, 1525; Ann., 1894), заключавшегося в том, что жидкий неактивный кинин никоим образом нельзя считать рацемическим соединением, недавно возразил Ладенбург (Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 3065). Наблюдая, что смесь *d*- и *l*-кониина с избытком последнего в результате частичного

Для твердых субстанций, как известно из кристаллографических исследований, самым надежным средством является установление или исключение рацемии с помощью гемиэдрических поверхностей. Однако для этого необходимы хорошо сформированные кристаллы, и поэтому этот метод можно исследовать только в редчайших случаях. В связи с этим я рекомендовал в качестве критерия точку плавления. Так как простая смесь всегда плавится при температуре более низкой, чем чистые составляющие, то повышение точки плавления неактивных веществ является признаком рацемии. Таким образом, в качестве настоящих рацемических соединений можно характеризовать следующие группы сахаров: лактон *dl*-манноновой кислоты, лактон *dl*-галактоновой кислоты, *dl*-маннит, *dl*-талит, *dl*-манногептит, фенилгидразид *dl*-манноновой кислоты, затем фенилозазоны *dl*-глюкозы, *dl*-галактозы, *dl*-гулозы и *dl*-арабинозы.

В некоторых случаях (фенилгидразид *dl*-галактоновой кислоты, фенилгидразид *dl*-гулоновой кислоты) не наблюдается никаких отклонений от этого правила, а в ряде других случаев отмечено понижение температуры. Последнее относится к лактону *dl*-гулоновой кислоты, лактону *dl*-манногептоновой кислоты, *dl*-глюкозодифенилгидразону, *dl*-манногептозофенилгидразину, *dl*-трибензальманниту.

Здесь прежде всего остается нерешенным вопрос: существует ли рацемия, хотя возникают подозрения, что она отсутствует, как это фактически доказано для лактона гулоновой кислоты.

Иногда рацемию можно распознать посредством химического анализа, так как если неактивное вещество имеет иной состав, чем оптические компоненты, то оно, несомненно, не является простой смесью. Анализ используется чаще для исследования солей, где измеряется количество кристаллизационной воды. Давно известно различие между винно- и виноградокислыми солями. То же самое я наблюдал у кальциевой соли *dl*-манноновой кислоты [126], которая, в отличие от активных компонентов, кристаллизуется без воды, а затем и у кальциевой и бариевой солей *dl*-галактоновой кислоты [127].

Рацемию можно определять также по изменению растворимости. Если, например, для растворения *dl*-галактонокислого кальция требуется в 20 раз больше горячей воды, чем для активной соли [127], то, следовательно,

---

осаждения с калийно-кадмиевым йодидом может быть разделена на слабо и сильно вращающие доли, он сделал вывод, что неактивный кониин не может быть простой смесью двух активных форм, и увидел в изменении вращательной способности посредством частичного осаждения даже общий метод распознавания рацемии. Но этот вывод, очевидно, неправилен. Заключение Ладенбурга говорит только о рацемии твердого кадмиевого йодида кониина, но оно не доказывает ни в малейшей степени рацемии самого неактивного основания и других его солей. В противоположность этому я считаю весьма мало вероятной рацемию жидкого основания, так как она имеет совершенно такой же удельный вес, как и активное *d*-соединение (*Ladenburg*.— Ann., 1888, **247**, 81). Итак, давно обозначали словом «рацемический» только настоящие аналоги виноградной кислоты, но не простые неактивные смеси двух оптических антиподов, поэтому, по моему мнению, неактивный кониин не заслуживает того, чтобы его приводили в качестве примера рацемического соединения.

126 Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 377.

127 Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1253.

его рацемическая природа доказана. Напротив, вывод был бы не бесспорным, если бы различие в растворимости было мало.

Однако, несмотря на различные признаки, остается ряд случаев, когда рацемия совершенно сомнительна.

Я также ставил перед собой вопрос: может ли проявляться частичная рацемия у молекул с несколькими асимметрическими атомами углерода, могут ли такие вещества, как *d*-маннонововая кислота и *d*-глюконовая кислота, которые относительно одного атома, или такие, как *l*-маннонововая и *d*-глюконовая кислота, которые относительно трех атомов являются зеркальными отображениями, образовывать соединения, которые, само собой разумеется, должны были бы быть еще и оптически активными. До сих пор никогда не удавалось изолировать такую комбинацию. Из смеси равных долей *l*-маннононовой кислоты и *d*-глюконовой кислоты, которая выпаривается до сиропа, выделяют, например, чистый лактон *l*-маннононовой кислоты, а из смеси кальциевых солей выкристаллизовывается сначала *d*-глюконовокислый кальций, а затем *l*-маннононовокислая соль.

Хотя отрицательные результаты не являются достаточным доказательством, однако на основе имеющихся наблюдений можно сказать, что, конечно, нет большой предрасположенности к возникновению полурацемических соединений.

Вторым химическим процессом, на который влияет конфигурация, является образование лактона. Правда, оно происходит у всех до сих пор известных оксикислот группы сахаров с пятью и более атомами углерода, и то же самое можно ожидать также и от различных тетроновых кислот, как показывает пример фенилтетроновой кислоты[128]. Но вместе с конфигурацией изменяется легкость, скорость и завершенность реакции, а также устойчивость образовывающихся лактонов по отношению к воде.

Маннононовая кислота, например, переходит в водном растворе при 0° относительно быстро в лактон, то же самое происходит чрезвычайно быстро и полно при 100°, и в соответствии с этим лактон нечувствителен к кипящей воде. Образование лактона глюконовой кислоты происходит также и на холоду, однако оно осуществляется медленно и не заканчивается и при 100°. Наоборот, превращение лактона под действием воды на холоду происходит довольно медленно, а при нагревании он очень быстро превращается частично в кислоту.

Большинство остальных лактонов не изменяются под действием холодной воды, а на некоторые из них, например лактоны маннононовой, гулоновой, манногептоновой, α-глюкогептоновой, α-глюкооктоновой кислот, не действует и теплая вода. До сих пор недостаточно изучены лактоны ксилоновой, идоновой, талоновой и глюкононовой кислот, которые еще не получены в кристаллическом виде.

Еще большие различия существуют у двуосновных кислот. Из трех известных пентантриоловых дикислот до сих пор только соединение (+++), т. е. риботриоксиглутаровая кислота, дает кристаллизующийся монолак-

[128] Ber. chem. Ges., 1892, 25, 2557.

тон [129]. Дают ли два других при выпаривании частично то же самое (что я считаю, конечно, вероятным сообразно другим наблюдениям) — это нужно еще проверить.

Гексантетроловые дикислоты, по-видимому, за исключением манносахарных кислот, также образуют только монолактоны. Из них получены производные сахарной [130] и слизевой [131] кислот; о последнем известно также, что он под действием воды даже на холоде медленно превращается в кислоту.

Наоборот, манносахарная кислота легко и полностью превращается в двойной лактон. Однако по ряду других свойств она резко отличается от изомеров, ибо восстанавливает Фелингову жидкость и со щелочами приобретает желтую окраску. Эта особенность бросилась в глаза еще Килиани [132], открывшему *l*-соединение. Я сам поэтому ранее считал ее своеобразной альдегидной или кетонной кислотой. Однако, так как она образует нормальные соли и фенилгидразиды и, кроме того, превращается в результате удаления воды в дегидрослизевую кислоту [133], а посредством восстановления с амальгамой натрия опять в манноновую кислоту [134], мне пришлось изменить свои взгляды, и теперь я также считаю необоснованными сомнения в правильности принятой Килиани структуры.

Легкую окисляемость и способность образовывать двойной лактон, между которыми, по-видимому, существует еще более близкая связь, следует считать скорее следствием ее своеобразной конфигурации.

Из пяти известных гептанпентоловых дикислот только производные маннозы не проверены на образования лактонов, четыре других дикислоты образуют монолактоны.

У спиртов вместе с изменением конфигурации меняется главным образом способность образовывать с альдегидами ацетальную связь [135]. В то время как ксилит, адонит и горькоминдальное масло легко образуют дибензилиденовые соединения, у арабита известно только одно монобензилиденовое производное. В то время как маннит и талит принимают три молекулы бензальдегида, α-глюкогептит довольствуется, несмотря на свои семь гидроксилов, также одной молекулой.

Приведенные здесь различия настолько велики и многочисленны, что они дают новую картину сущности так называемой оптической изомерии. Но пока изомерию изучали на примере зеркально отображенных форм, приходилось придерживаться воззрения, что она не оказывает влияния на химические свойства вещества, так как заметить подобные различия можно только при применении асимметрических агентов, например ферментов [136].

---

129 Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 4222.
130 *Tollens, Sohst.*— Ann., 1888, **245**, 1.
131 Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 2141.
132 Ber. chem. Ges., 1887, **20**, 341.
133 Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 2140.
134 Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 1845.
135 Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1530.
136 Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2985.

Однако из приведенных наблюдений, число которых несравненно больше, чем в любой другой группе, отчетливо явствует, что такой род изомерии изменяет и химические свойства, по меньшей мере в такой же степени, как это мы наблюдаем в случае ненасыщенных или циклических стереоизомеров. Контраст между манносахарной кислотой и остальными гексантетроловыми дикислотами настолько велик, что я сам долго не хотел верить в идентичность их структур.

ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТЕРЕОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ФИЗИОЛОГИИ

После того как систематизация моносахаридов и определение конфигурационных формул в основном закончены, напрашивается мысль об использовании накопленного опыта для биологических исследований.

Никакое другое превращение сахаров не обнаруживает такой зависимости от конфигурации, как спиртовое брожение. Из девяти проверенных альдогексоз только три, очень похожие по строению *d*-глюкоза, *d*-манноза, *d*-галактоза, обладают способностью к сбраживанию, а из кетоз — только близкая к ним *d*-фруктоза. С другой стороны, дрожжи не чувствительны к значительным изменениям молекулы сахара, если судить по тому, что они могут легко расщеплять молекулу в углекислоту и спирт, так как глицероза и маннононоза, которые, как и гексозы, отвечают этому условию, в отличие от пентоз, гептоз и октоз, также сбраживаемы. Здесь перед нами совершенно поразительный факт: самые обычные функции живого существа больше зависят от молекулярной геометрии питательного материала, чем от его состава. Это является существенным дополнением к наблюдениям Пастера, заключавшимся в том, что микроорганизмы из двух зеркально отображенных форм изменяют только одну, ибо для сахаров речь больше идет не о левом или правом направлении вращения, а о том, что сбраживаемость определяется общей конфигурацией и изменяется постепенно вместе с конфигурацией. Это лучше всего показывает сравнение виноградного сахара, галактозы и талозы. Для объяснения такого замечательного явления Тирфельдер и я высказали предположение, что действующие при брожении агенты дрожжевой клетки, которые, как и большинство сложных веществ, несомненно, асимметричны, могут влиять только на те сахара, с которыми они имеют родственную конфигурацию [137]. И эта гипотеза имеет некоторое сходство с высказыванием Пастера [138], который объяснил различный вкус обоих оптических изомеров аспарагина, обнаруженного Пьютти [139], асимметрией веществ нервных клеток.

Однако на всех подобных наблюдениях был знак большой неопределенности до тех пор, пока изучение биологических процессов не создало своей собственной фактической базы для них. К счастью, в последнее время удалось

---

[137] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2031.
[138] C. r. Acad. sci., 1886, **103**, 138.
[139] C. r. Acad. sci., 1886, **103**, 134.

провести подобные наблюдения, используя ферменты, и благодаря этому перенести это явление [140] в область чистой химии.

Благодаря исследованиям Пастера уже давно известно, что два оптических антипода образуют с каким-либо третьим асимметрическим веществом соединения, которые могут отличаться по растворимости, точке плавления, удельному весу, содержанию кристаллизационной воды. Но это те же различия, какие мы находим у виннокислых и виноградокислых солей, и их едва ли можно считать химическими в узком смысле этого слова.

Совершенно по-другому обстоит дело, когда речь идет о воздействии внутриклеточных ферментов и ферментов брожения, где глубоко проникающий химический процесс или проходит легко или вообще не идет. Очевидно, здесь геометрическое строение оказывает на игру химического сродства такое большое влияние, что мне казалось возможным сравнить обе вступающие во взаимодействие молекулы с ключом и замком. Если справедлив тот факт, что некоторые дрожжи могут сбраживать большее число гексоз, чем другие, то картину можно было бы усовершенствовать, различая основные и специальные ключи.

Стереохимическое понимание брожения и аналогичных процессов обмена веществ можно было бы проследить не слишком сложным способом, так как можно провести опыты по кормлению изомерными сахарами различных живых существ. В ограниченном масштабе этим уже занимались в последние годы Кюльц, Фойт и Кремер, для того чтобы изучить образование гликогена.

Их наблюдения привели к весьма замечательным результатам: сбраживаемые сахара также являются настоящими гликогенообразователями. Кроме того, отсюда можно заключить, что организм животного в состоянии приготавливать виноградный сахар из его изомеров: фруктозы, маннозы и галактозы. И наоборот, последняя в качестве составной части молочного сахара, по всей вероятности, производится млекопитающими из виноградного сахара, содержащегося в пище. Я считаю неправдоподобным то, что такие превращения могут происходить в результате пространственной перегруппировки, для которой, как показывают наблюдения, необходима высокая температура. Они также могут совершаться в результате полного распада и нового синтеза молекулы. Гораздо проще предположение [141], заключающееся в том, что из пяти спиртовых групп молекулы одна временно окисляется в кетонную, причем асимметрия соответствующего углеродного атома пропадает, а затем — в результате восстановления — образуется вновь. В качестве примера я приведу реакции перехода, которые я наблюдал: виноградный сахар — глюкозон — плодовый сахар, маннит — плодовый сахар — сорбит, дульцит — кетоза — *dl*-талит.

Аналогичным образом, хотя и с большим число промежуточных членов, происходит превращение виноградного сахара в гулозу или *d*-галактозы в *l*-галактозу.

---

[140] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2985.
[141] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1525.

Очевидно, что конфигурационные формулы можно также использовать для разработки гипотез о возникновении пентоз и т. д. из гексоз в результате ассимиляции, как это недавно сделал де Шальмо [142]. Только не следует забывать, как мала и ненадежна фактическая база, на которой строится данное умозаключение.

Несравненно более ценным кажется мне использование новой точки зрения, которую предлагает стереохимия сахаров, для рассмотрения самой ассимиляции. Являются ли оптически активные углеводы, которые группируются вокруг виноградного сахара, единственными продуктами ассимиляции? Когда я впервые затронул этот вопрос, я еще считал возможным, что растения совершенно так же, как и при химическом синтезе, сначала приготовляют неактивные вещества, а затем применяют *l*-соединения для еще неизвестных целей [143]. С тех пор я безуспешно пытался обнаружить *l*-глюкозу или *l*-фруктозу в листьях, но со времени превосходных количественных исследований образования виноградного, плодового, солодового сахара, тростникового сахара и крахмала в зеленых растениях, проведенных Брауном и Моррисом [144], нет никакого сомнения в том, что *d*-глюкоза и *d*-фруктоза или их полисахариды образуются хотя и не исключительно, однако в абсолютно преобладающем количестве при ассимиляции.

В соответствии со взглядами Пастера в этом видят принципиальные различия между природным и искусственным синтезом. Ввиду того что этот синтез всегда дает рацемические продукты, говорят, что он протекает симметричным образом. Но последнее положение больше не соответствует действительности для соединений с несколькими асимметрическими атомами углерода. Если бы синтез гексоз из формальдегида или глицерозы или акролеинбромида происходил бы совершенно симметрично, то перспективы образования 16 изомерных альдоз или 8 кетоз были бы довольно велики. Однако мне, несмотря на все усилия, не удалось обнаружить, кроме α-акрозы, хотя бы еще одну из известных гексоз (само собой разумеется в рацемической форме), а β-акроза и формоза не идут в счет, так как они, по-видимому, имеют аномальную углеродную цепь. Итак, отсюда вытекает, что отдельные конфигурации при синтезе становятся предпочтительными и равноправие существует только для зеркально отображенных форм. Недовольный этим результатом я тогда тщательнее исследовал аналогичный вопрос при синтезе новых сахаров посредством циангидринной реакции и обнаружил, что, если хотя бы один раз возникает асимметрия молекул, дальнейший синтез идет асимметрически [145]. Представьте себе, что манноноза, которая образуется из маннозы в результате подобного одностороннего троекратного присоединения синильной кислоты, расщепляется таким образом, что опять образуется первоначальная гексоза, а второй продукт с тремя атомами углерода был бы также оптически активной системой. Одна активная молекула тогда рождала бы вторую. Это предположение дает, мне кажется,

[142] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2/22.
[143] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3138.
[144] J. Chem. Soc., London, 1893, 604.
[145] Ср. с. 189.

простое решение загадки природных асимметрических синтезов. Образование сахара происходит, как считают физиологи растений, в хлорофилловых зернах, которые сами состоят из оптически активных веществ. Теперь я думаю, что образованию сахара предшествует возникновение соединения углекислоты или формальдегида с этими веществами [146] и что тогда конденсация в сахар протекает при уже имеющейся асимметрии молекулы в целом также асимметрично. Готовый сахар затем отделился бы от молекулы и использовался растением, как известно, для приготовления остальных органических составных частей. Таким образом, их асимметрия сразу объясняется природой строительного материала. Они, естественно, дают материал для новых хлорофилловых зерен, которые опять приготавливают активные сахара, и оптическая активность увеличивается от молекулы к молекуле так же, как идет жизнь от клетки к клетке.

Следовательно, не нужно сводить образование оптически активных веществ в растительном организме к асимметрическим силам, которые находятся вне организма, как предполагает Пастер [147]. Скорее причина лежит в химической молекуле хлорофиллового зерна, которая производит сахар, и это предположение совершенно устраняет различие между природным и искусственным синтезом [148]. Но само собой разумеется, это еще ни в коем случае не решает вопрос, почему природа не создала зеркальных отображений имеющейся флоры и фауны, так как изначальные условия для этого, по нашему мнению, была одинаковыми.

---

[146] Штоман сделал такое же предположение, опираясь на совершенно другие данные (Z. Biologie. 1894).

[147] Доклад в Société chim. de Paris, 3 febr. 1860.

[148] Аналогичные идеи в другой форме я уже развивал в напечатанном докладе «Химия углеводов и ее значение для физиологии». Доклад от 2 августа 1894 г. в Военно-медицинском училище в Берлине» еще до того, как появилась вышеупомянутая статья Штомана и в мои руки попало последнее издание «Расположения атомов в пространстве» Вант-Гоффа. Последний также коротко указал на с. 29, что в живом организме, который в основном состоит из активного материала, имеются, так сказать, асимметрические условия для образования соединений. Моя точка зрения отличается от его чисто теоретической дедукции тем, что я опирался непосредственно на опыт и поэтому пришел к гораздо более определенным взглядам.

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ САХАРОВ. III*

Хотя после обзорной статьи II (1894 г.) я больше не смог принять заметного участия в исследовании группы сахаров, мне, однако, кажется полезным для целей этой книги представить накопленный с тех пор в этой области опыт в аналогичной статье, как я это делал раньше. При этом основное внимание будет уделено некоторым стереохимическим вопросам. Кроме того, будут рассмотрены тщательно разработанный синтез глюкозидов и, наконец, к сожалению, еще недостаточно описанный синтез дисахаридов. По сравнению с этим опыты с ферментами и связанные с этим проблемы будут затронуты только вскользь, так как они подробно описаны в обзорной статье «Значение стереохимии для физиологии» [2*].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Фенилгидразин был настолько полезным реагентом при распознавании и изолировании сахаров, что легко можно было преувеличить его значение. Каким бы удобным ни являлось получение озазонов, а также некоторых гидразонов сахаров, их свойства еще недостаточно изучены, чтобы с полной уверенностью распознать некоторые из сахаров. Температура плавления редко определяется совершенно точно, ибо вещества обычно разлагаются одновременно. Кроме того, незначительные примеси сильно изменяют как температуру плавления, так и форму кристаллов. Свой взгляд на это я изложил в заметке об изомальтозе [1], которая до сих пор известна только в форме фенилозазона и которую вследствие этого при поверхностном изучении часто путают с неочищенной мальтозой. Поэтому я придерживаюсь того мнения, что при идентификации какого-либо сахара всегда можно использовать озазоновые пробы, но не следует ограничиваться только ими. Правда, некоторые сложные сахара, например различные дисахариды, до сих пор получены только в форме своих фенилозазонов и пока, к сожалению, нет удобного метода для превращения их в сахара.

Тем важнее является совершенствование перехода озазонов в озоны — путь, который до сих пор также остается довольно сложным. В некоторых случаях этот переход можно осуществить с помощью простого кипячения водного раствора с бензальдегидом, благодаря чему обе фенилгидразиновые группы отщепляются в виде бензальдегидфенилгидразонов [2]. Этот метод

---

[1] *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, 1909, S. 668.

[2] Ibid., S. 182.

воспроизводит расщепление фенилгидразона, найденного Герцфельдом, и уже принес пользу при исследовании искусственных дисахаридов типа мальтозы [3].

МОНОСАХАРИДЫ

Число альдопентоз увеличилось на две: получены ликсоза и *d*-ксилоза. Для получения ликсозы [4] исходным материалом послужила *l*-ксилоновая кислота. Эта кислота частично переходит при нагревании с пиридином в ликсоновую кислоту — лактон, который при восстановлении дает сахар. Нами он был получен только в виде сиропа, впоследствии его получили А. Воль и Э. Лист [5], а также О. Руфф и Оллендорф [6], используя разложение *d*-галактозы или соответственно галактоновой кислоты. Последние получили его также в чистом кристаллическом состоянии.

Антипод природной *l*-ксилозы О. Руфф и я [7] приготовили аналогичным образом, разлагая *d*-гулоновую кислоту. Благодаря этому число стереоизомерных альдопентоз увеличилось до шести. Пока еще отсутствуют антиподы рибозы и ликсозы, получение которых из *d*-арабинозы и *l*-галактозы известными методами, конечно, не составит особого труда.

Через ликсозу впервые ряд маннита был связан с рядом дульцита, так как этот сахар присоединяет, как установили О. Бромберг и я [8] еще в 1896 г., синильную кислоту, и в результате образуется гексоновая кислота, которая при окислении дает слизевую кислоту. Благодаря этому последняя и все остальные получаемые из нее члены ряда дульцита были связаны с ликсозой, ксилозой, гулозой и т. д. Этот процесс позднее был подробнее изучен О. Руффом и мной [9]. Мы доказали, что из ликсозы в результате присоединения синильной кислоты одновременно образуются *d*-галактоновая и *d*-талоновая кислоты. Затем мы смогли превратить гулоновую кислоту в ксилозу, благодаря чему стал также возможен синтез ликсозы, галактозы и всех остальных членов ряда дульцита.

Почти одновременно с этими последними опытами Лобри де Брюин и Ван Экенштейн [10] наблюдали взаимное превращение сорбозы, тагатозы и галактозы под действием теплой разбавленной щелочи, т. е. также установили переход из ряда маннита в ряд дульцита. В этом случае даже сокращался окольный путь через пентозы. Но с другой стороны, процесс оставался таким сложным, что отсюда нельзя было сделать никаких выводов о конфигурации применяемых сахаров.

К трем упомянутым в статье II природным метилпентозам добавился

---

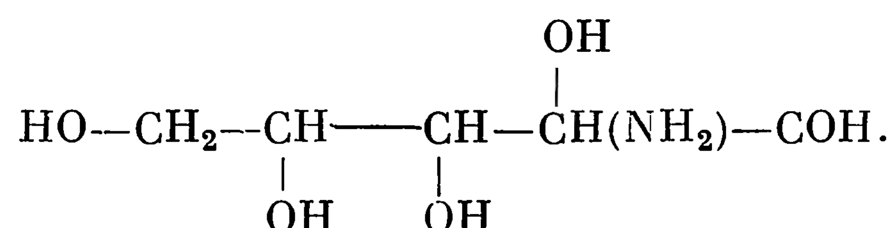
[3] Ibid., S. 674.
[4] Ibid., S. 543.
[5] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3105.
[6] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 1799.
[7] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 552.
[8] Ibid., S. 547.
[9] Ibid., S. 549.
[10] Recueil trav. chim. Pays-Bas, 1900, **19**, 1.

искусственный продукт изорамноза [11]. Она образуется из изорамноновой кислоты, которую получают с помощью перегруппировки рамноновой кислоты.

Многоатомные спирты. Число гекситов увеличилось благодаря обеим идитам, так что теперь известны все шестиатомные спирты ряда маннита. Идиты были получены мной и Й. В. Фаем [12] искусственным образом из идоз и характеризуются трибензилиденовыми соединениями. Однако непосредственно кристаллизация легкорастворимых спиртов тогда была невозможна вследствие недостатка материала. Этот пробел позднее был восполнен Г. Бертраном [13], который также изолировал *d*-идит из рябины.

Я смог охарактеризовать волемит — спирт, открытый Буркло, как семиатомный посредством окисления в волемозу и получения его фенилозазона [14].

Глюкозамин. Хотя это основание, открытое Леддерхозе, согласно Тиману, дает тот же самый фенилозазон, что и виноградный сахар, и хотя оно согласно наблюдениям моим [15] и Тимана дает аналогично альдозам в результате окисления с бромом и водой глюкозаминовую кислоту (ранее называемую хитаминовой кислотой), структура этого соединения долгое время оставалась спорной, так как не удавалось осуществить его прямого превращения в *d*-глюкозу с помощью азотной кислоты, в то время как перевод его изомера — открытого мною изоглюкозамина [16] — в *d*-фруктозу посредством той же реакции не вызывал никаких затруднений. Решен этот вопрос был только в результате синтеза глюкозаминовой кислоты и глюкозамина, причем исходным материалом послужили аммиачное соединение арабинозы и синильной кислоты [17]. Соответствующая статья помещена в моей книге «Исследование аминокислот, полипептидов и белков» [3*]. Поэтому здесь я ограничусь выведенной нами формулой *d*-глюкозамина.

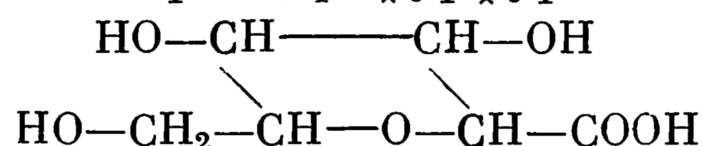


В кажущемся противоречии с этим находится природа сахарообразного продукта, который был впервые получен Леддерхозе из глюкозамина и азотной кислоты и для которого Тиман и я предложили наименование «хитоза» [18]. Хитоза, не полученная до сих пор в кристаллическом виде, дает при окислении с бромной водой хитоновую кислоту, кальциевая соль которой кристаллизуется. Анализ высушенной при 140° соли ранее приводил к формуле

---

[11] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 536.
[12] Ibid., S. 530, 534.
[13] C. r. Acad. sci., 1904, 139, 983.
[14] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 653.
[15] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 211.
[16] Ibid., S. 202.
[17] *Fischer E., Leuchs H.*— Ber. chem. Ges., 1902, 35, 3787; 1903, 36, 24.
[18] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 209.

$(C_6H_{11}O_7)_2Ca$ и поэтому казалось, что хитоновая кислота должна быть изомером глюконовой кислоты [19]. Между тем более поздние исследования, проведенные мной и Э. Андре [20], доказали ошибочность этого мнения, так как более тщательно высушенный хитоновокислый кальций имеет формулу $(C_6H_9O_6)_2Ca$. Кроме того, хитоновую кислоту можно превратить в оксиметилпирослизевую кислоту, открытую Хиллом и Дженнигсом; отсюда мы пришли к заключению, что хитоновая кислота является, по-видимому, окисленным производным тетрагидрофурфурана со следующей формулой:



То же самое относится к хитаровой кислоте, которая образуется из хитаминовой кислоты под действием азотной кислоты и, вероятно, является стереоизомером хитоновой кислоты.

Таким образом, действие азотной кислоты на глюкозамин и глюкозаминовую кислоту представляет собой сложный процесс, при котором происходит не только растворение аминогруппы, но также и образование ангидрида. Возникновение стереоизомерных кислот из обоих азотсодержащих веществ с одинаковой конфигурацией аминогруппы, по-видимому, должно быть обусловлено тем, что при растворении аминогруппы в одном из двух случаев происходит Вальденовское обращение.

Я не могу закончить этот краткий обзор моносахаридов, не упомянув достижений других исследователей в этой области за последние 15 лет. Благодаря методам разложения А. Воля и О. Руффа группа пентоз была увеличена, и вообще впервые стало возможным получение активных тетроз. Стали известны и более удобные методы получения низких сахаров. Сюда относится получение мной и Ландштейнером сначала гликольальдегида из винной кислоты, которую открыл Фентон [21], затем получение чистого диоксиацетона О. Пилоти [22] и чистого глицеральдегида А. Волем [23] и, наконец, усовершенствованный метод Г. Бертрана получения диоксиацетона посредством окисления глицерина с Bakterium-Xylinum. Г. Бертран благодаря изящному методу окисления получил целый ряд новых кетоз. Его заслугой является также окончательное доказательство сбраживаемости чистого диоксиацетона сильно действующими дрожжами, например Cidre-дрожжами, используемыми при изготовлении сидра [24].

Наконец, я должен еще раз упомянуть открытое Лобри де Брюином [25] и подробно исследованное им совместно с Ван Экенштейном превращение моносахаридов с помощью разбавленных теплых щелочей. При этом, как правило, устанавливается равновесие двух альдоз и одной кетозы. Однако

[19] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 209.
[20] Ibid., S. 216.
[21] J. chem. soc., 1899, **75**, 575.
[22] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3161.
[23] Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 1796, 2394.
[24] Ann. chim. phys., 1904, (8), 3, 256.
[25] Recueil trav. chim. Pays-Bas., 1895, **14**, 156.

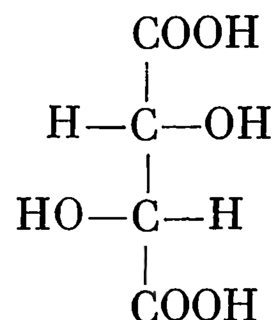
могут происходить дальнейшие стерические изменения, что доказывает пример сорбозы. Первооткрыватели использовали открытый ими метод для получения нескольких новых кетоз.

СТЕРЕОХИМИЯ ГРУППЫ САХАРОВ

Ранее разработанные многочисленные конфигурационные формулы до сих пор полностью себя оправдывали. Видимо, единственная трудность — различие свойств хитоновой кислоты и изосахарной кислоты — к счастью, устранена определением, согласно которому эти вещества не принадлежат, в узком смысле слова, к группе сахаров [26]. Все остальные превращения, в особенности результаты синтеза и разложения, настолько хорошо соответствуют старым формулам, что в большинстве случаев можно было предсказать с помощью формул результаты опыта. Из моих наблюдений я могу привести два подобных случая: синтез галактозы [27] из ксилозы или соответственно ликсозы и преобразование изорамноновой кислоты в неактивную ксилотриоксиглутаровую кислоту [28]. Эта надежность стерических выводов, которой я сам был поражен, обусловлена тем счастливым обстоятельством, что в качестве основы для наблюдений использовались только те реакции, при которых не происходит изменений у асимметрического атома углерода. Если бы это не имело место, тогда, наверняка, вследствие возникновения вальденовского обращения в выводы закрались бы ошибки.

Несмотря на эти успехи стереохимии, я полагаю необходимым обратить внимание на то, что нельзя себя успокаивать слишком большой надежностью этих исследований, а всегда снова и снова нужно скептически проверять их результаты. Прежде всего, нельзя считать окончательными заключения теории относительно числа изомеров, так как, хотя имеющийся на сегодня экспериментальный материал, по-видимому, доказывает возможность того, что число альдоз с 4, 5 и 6 атомами углерода достигает теоретической величины, однако ни в коем случае не исключается возможность того, что оно когда-нибудь превысит ее.

Чувствительным пробелом в стереохимической системе группы сахаров долгое время была сомнительность конфигурации *d*-винной кислоты, которая была получена еще Либихом в результате окисления молочного сахара, а позднее таким же образом из сахарной кислоты. К счастью, этот вопрос смогли решить с помощью разложения рамнозы в том смысле, что *d*-винной кислоте приписали конфигурацию [29]



[26] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 216.
[27] Ibid., S. 549.
[28] Ibid., S. 540.
[29] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 519.

Позднее она была подтверждена фактом образования *d*-винной кислоты из *d*-эритрита [30], конфигурация которого выведена из его отношения к ксилозе. *d*-Винная кислота восстановлением йодистым водородом переводится в *d*-яблочную кислоту, которая также образуется из *d*-аспарагиновой кислоты. Отсюда точно так же можно вывести для природной *l*-яблочной кислоты и природной *l*-аспарагиновой кислоты конфигурационные формулы, предположив, что в обоих преобразованиях не происходит Вальденовского обращения. Как я уже объяснил в другом месте [31], конечной целью этих наблюдений и опытов должно быть формирование единой стерической системы всех наиболее важных оптически активных веществ жирного ряда, а позднее также и циклических веществ. Решение проблемы в большой степени осложняется часто встречающимся Вальденовским обращением. Однако, несмотря на это, я надеюсь, что данное препятствие также можно устранить с помощью широких критических экспериментальных исследований этих явлений.

Необходимость системы была признана (во всяком случае впервые для группы сахаров), а ее полезность (не только для органической химии, но и для биологических исследований, при которых так часто приходится иметь дело с оптически активными веществами) не оспаривает никто.

ГЛЮКОЗИДЫ

Под действием соляной кислоты моносахариды легко соединяются со спиртами и образуют продукты, которые относятся к классу глюкозидов [32]. Важнейшим представителем этих искусственных спиртовых глюкозидов является соединение метилового спирта и виноградного сахара с формулой $C_6H_{11}O_6—CH_3$, которое я назвал метилглюкозидом. Он был впервые получен посредством насыщения раствора глюкозы в метиловом спирте газообразной соляной кислотой.

Наблюдая их структуры, я сделал вывод, что они должны существовать в двух стереоизомерных формах, и высказал предположение, что наряду с изолированным мной веществом в сиропе маточного раствора содержится изомер. В выделении этого изомера меня опередил А. Ван Экенштейн [33], который вскоре после моей первой публикации занялся исследованием этого сиропа. Позднее, после того как я установил их характерное отношение к эмульсину и дрожжевому ферменту, я различал их как α- и β-метил-*d*-глюкозиды [34], и это деление перенес на весь класс глюкозидов.

Существенно улучшить метод получения глюкозидов спиртов помогло открытие того факта, что в качестве катализатора достаточно очень малого количества соляной кислоты. При этом выявилось, что ход реакции в действительности сложнее, чем это казалось вначале. При действии безводного метилового спирта, содержащего только 1% хлористого водорода, на вино-

---

[30] *Maquenne L.*, *Bertrand G.*— C. r. Acad. sci., 1901, **132**, 1419.
[31] Ibid., S. 64, 897.
[32] Ibid., S. 682.
[33] Recueil trav. chim. Pays-Bas, 1894, **13**, 183.
[34] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 837.

градный сахар при комнатной температуре образуется сначала сиропообразный продукт, который, хотя и не смогли проанализировать, по своим свойствам отличается от обоих глюкозидов и, возможно, является диметилацетальглюкозой [35] $CH_2OH—(CHOH)_4—CH(OCH_3)_2$.

Эта точка зрения нашла подтверждение в существовании прекрасно кристаллизующейся этилмеркаптальглюкозы $CH_2OH(CHOH)_4CH(SC_2H_5)_2$ [36].

При нагревании с разбавленным метилспиртовым раствором соляной кислоты ацеталь переходит в оба глюкозида. Однако это преобразование не является полным, а всегда приводит к образованию смеси трех продуктов, среди которых, естественно, преобладает по количеству α-метилглюкозид. То же самое происходит, если подобным образом обработать оба чистых глюкозида. По моему мнению, процессы, которые здесь происходят, обратимы и ведут к равновесию между ацеталем и обоими глюкозидами.

Применение сильно разбавленной соляной кислоты для приготовления глюкозидов полностью оправдало себя для спиртов (начиная с метилового и кончая изопропиловым спиртом) и для глицерина. Кроме того, в случае кетоз, которые довольно чувствительны к сильным кислотам, этот метод вообще впервые позволил получить глюкозиды. То же самое относится и к получению соединений сахаров и кетонов, которое подробно рассмотрено ниже. Несмотря на это, более ранний метод, при котором применяется сильный спиртовый раствор соляной кислоты, не стал лишним, так как у большинства спиртов с высоким содержанием углерода (как, например, у амил- и бензилпроизводных, которые многие сахара растворяют только в очень малых количествах) образование глюкозидов при обычной температуре протекает достаточно хорошо. То же самое относится и к приготовлению искусственных глюкозидных кислот, в качестве представителей которых я здесь привожу глюкозидо-глюконовую кислоту $C_6H_{11}O_6—C_6H_{11}O_6$ и изомерную галактозидо-глюконовую кислоту [37].

Одновременно с открытием спиртовых глюкозидов я указал на их структурные связи с обеими, тогда уже известными, пентацетилглюкозами и затем высказал мнение, что последние являются не структурными изомерами, а стереоизомерами [38]. Такую же мысль относительно изомерии ацетиловых веществ в то же время высказал Франшимон [39].

Я уже тогда привлек для своих опытов и ацетохлорглюкозу (ацетохлоргидроза Колли) и показал, что ее, как и виноградный сахар, можно использовать для приготовления метилглюкозидов. Эти связи через несколько лет были точнее охарактеризованы В. Кёнигсом и Э. Кнорром [40] благодаря тому, что открытую ими кристаллическую ацетобромглюкозу они перевели, взбалтывая ее с метиловым спиртом и карбонатом серебра, в тетраацетиловое производное β-метилглюкозида. Ожидалось, что ацетохлорглюкоза

---

[35] Ibid., S. 735.
[36] Ibid., S. 714.
[37] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 710.
[38] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 686.
[39] Recueil trav. chim. Pays-Bas, 1893, **12**, 310.
[40] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 966, 4334.

также существует в виде двух изомерных форм, которые соответствуют обоим метилглюкозидам или пентаацетилглюкозам. Действительно, Э. Ф. Армстронгу и мне [41] удалось получить оба продукта, используя действие жидкой соляной кислоты на пентаацетилглюкозы, и тем же методом получить также еще неизвестную вторую ацетобромглюкозу. В соответствии с их связями с глюкозидами мы расположили изомеры в следующем ряду, который я здесь усовершенствовал, добавив пентаацетилглюкозы:

	Точка плавления, °С		Точка плавления, °С
α-Ацетохлорглюкоза	63—64	β-Ацетохлорглюкоза	73—74
α-Ацетобромглюкоза	79—80	β-Ацетобромглюкоза	88—99
α-Пентаацетилглюкоза	112—113	β-Пентаацетилглюкоза	134

Одновременно с нами Арлт [42] под руководством Зд. Скраупа получил кристаллизованную β-ацетохлорглюкозу, используя действие хлористого фосфора и хлорида аммония на пентаацетилглюкозу. Но примененная реакция более сложного вида, так как при этом происходит стерическая перегруппировка α- в β-форму.

С помощью этого метода мы синтезировали из единственной до сих пор известной пентаацетилгалактозы кристаллическую β-ацетохлоргалактозу [43], которая одновременно была получена также Скраупом и Креманом [44] с помощью пятихлористого фосфора и хлорида алюминия и которая встречается в двух кристаллических формах с различной температурой плавления. Далее, мы смогли с помощью жидкой соляной кислоты получить гептаацетилхлормальтозу, а из нее — метилмальтозид, который по своему отношению к эмульсину принадлежит к β-ряду, и, кроме того, его как производное мальтозы мы разложили дрожжевыми ферментами на виноградный сахар и β-метилглюкозид. Соединение, которое немного позже было получено Кенигсом и Кнорром [45] в кристаллическом виде, заслуживает внимания как первый глюкозид дисахаридов. Наконец, нам с помощью кристаллической ацетохлорглюкозы удалось значительно усовершенствовать давно известный синтез фенилглюкозидов Михаэля, так что выход составил 60% от теоретического [46]. Однако этот метод дает только β-фенилглюкозиды, так как α-ацетохлорглюкоза превращается уже глюкозонатрием или карбонатом натрия в присутствии воды легко и полностью в β-соединение. То же самое происходит, очевидно, при взаимодействии с фенолятом натрия. Однако получение α-фенилглюкозидов до сих пор остается нерешенной проблемой.

---

[41] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 799 ff.
[42] Monatsh. Chem., 1901, **22**, 144.
[43] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 809, 819.
[44] Monatsh. Chem., 1901, **22**, 375.
[45] Ber. chem. Ges., 1902, **34**, 4343.
[46] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 812.

Ниже представлены все синтетические глюкозиды, полученные вышеупомянутыми методами. Звездочка (*) около фениглюкозида означает, что он был известен еще до многих исследований. Обозначенный двумя звездочками этилхиновозид был уже известен под наименованием «хиновит», однако о его принадлежности к классу глюкозидов раньше никто не предполагал.

Глюкозиды кристаллические

α-Метил-*d*-глюкозид	α-Этил-*d*-галактозид	α-Метилксилозид
β-Метил-*d*-глюкозид	β-Этил-*d*-галактозид	β-Метилксилозид
α-Метил-*l*-глюкозид	β-Фенил-*d*-галактозид	Метилрамнозид
β-Метил-*l*-глюкозид	Метил-*d*-маннозид	Метил-α-глюкогептозид
α-Этил-*d*-глюкозид	Метил-*l*-маннозид	Метилсорбозид
*β-Фенил-*d*-глюкозид	Метиларабинозид	β-Метилмальтозид
α-Метил-*d*-галактозид	Этиларабинозид	β-Фенилмальтозид
β-Метил-*d*-галактозид	Бензиларабинозид	

Аморфные

Этилрамнозид, **Этилхиновозид	способные перегоняться, анализированы
Пропилглюкозид, Бензилглюкозид, Гликольглюкозид, Глицеринглюкозид	не анализированы

Глюкозидные кислоты (аморфные)

Глюкозидоглюконовая кислота, Галактозидоглюконовая кислота, Арабинозидоглюконовая кислота, Глюкозидогликолевая кислота, Глюкозидомолочная кислота, Глюкозидоглицериновая кислота	не анализированы

К ним еще примыкает в качестве полусинтетического продукта миндальнитрилглюкозид [47], который я сначала получил из амигдалина, используя дрожжевой фермент, и который в последнее время обнаружен также в природе [48].

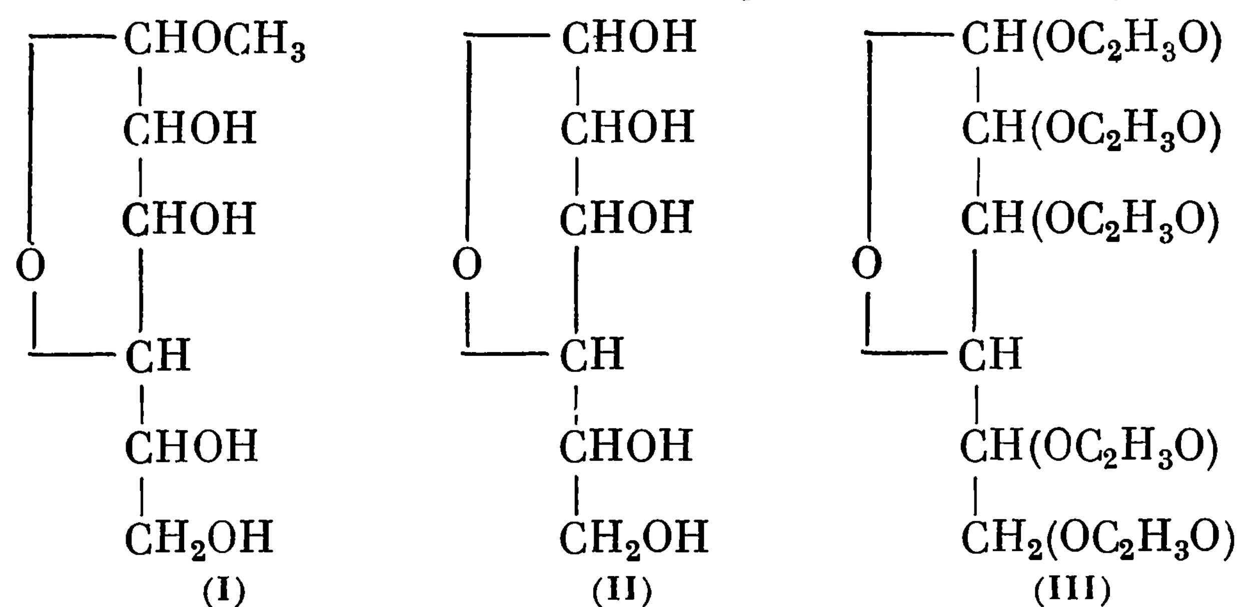
В качестве отдельных продуктов заслуживают внимания оба метилманнозида. Они являются оптическими антиподами. Из воды они кристаллизуются в зависимости от температуры или раздельно, или как рацемические соединения, которые имеют меньшую плотность, чем активные формы. Этот случай отличается от всех до сих пор изученных взаимных превращений рацемических веществ и обоих их компонентов в водном растворе тем, что все три вещества не содержат кристаллизационной воды [49].

Структура и конфигурация глюкозидов [50]. Благодаря присоединению одного алкила активная группа моносахаридов, которую я для краткости хочу обозначить как альдегидную группу, полностью замаскируется, так как все типичные альдегидные реакции у глюкозидов отсутствуют. В этом они похожи на ацетали, только здесь имеется существенное различие, так

---

[47] Ibid., S. 780.
[48] *Hérissey*.— Chem. Cbl., 1907, 11, 1348.
[49] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 768.
[50] Ibid., S. 119, 684, 736, 773.

как это изменение сахаров вызвано наличием одного единственного алкила. Итак, очевидно, что кроме альдегидной группы сахара в изменении участвует еще и его спиртовая группа. Так как при некоторых других характерных изменениях моносахаридов, например при окислении спиртовым раствором меди или при образовании озазонов, участвует гидроксил, расположенный рядом с альдегидной (соответственно кетонной) группой, то априори можно было бы принять то же самое и для образования глюкозидов. Однако изучение α-кетоспирта, например бензоина [51] и бензоилкарбинола [52], убедило меня в противоположном. Хотя оба этих вещества и метилируются полностью разбавленной соляной кислотой, но продукты имеют совершенно другие свойства по сравнению с глюкозидами фруктозы и сорбозы. Кроме того, гликольальдегид под действием метилового спирта и небольшого количества соляной кислоты легко превращается [53] в ацеталь $HOCH_2—CH(OCH_3)_2$, но предрасположенности последнего переходить в глюкозид, отщепляя спирт, не наблюдалось. Аналогично ведет себя глицеральдегид [54]. Следующее предположение, заключающееся в том, что глюкозиды являются метилэфиром какого-либо ненасыщенного шестиатомного спирта с атомной группой $C(OH){=}CH—OCH_3$, мне кажется, не соответствует их свойствам, так как они никоим образом не похожи на производные этилена. Все эти факты скорее всего ведут к выводу, что глюкозиды являются особой разновидностью ацеталей с одной гидрофурфурановой группой и что, таким образом, метилглюкозид имеет структуру I.



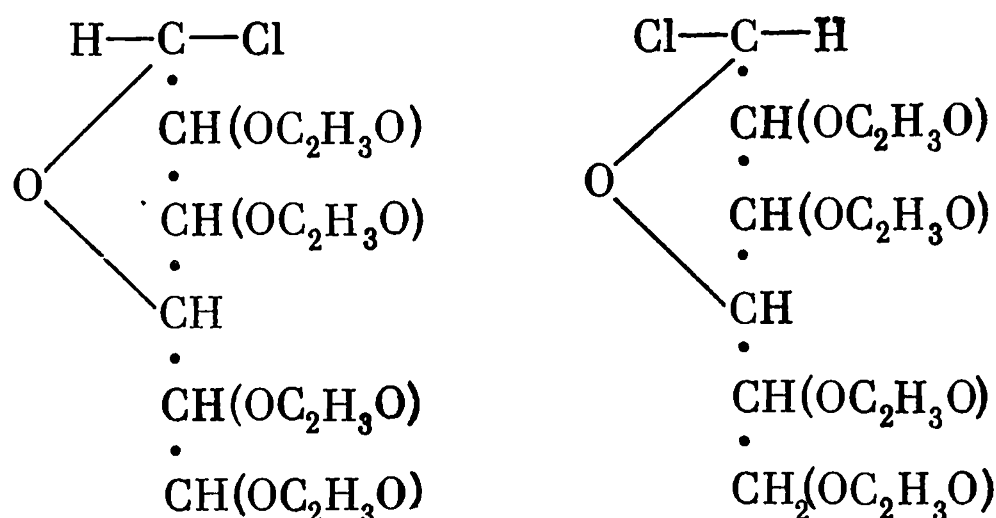
Эта формула соответствует формуле (II) виноградного сахара, которую Толленс [55] вывел еще в 1883 г., и формуле (III) пентаацетилглюкозы, которую первыми обсудили Э. Эрвиг и В. Кёнигс [56].

В трех приведенных формулах самый верхний атом углерода также является асимметрическим. Это обусловливает для каждой из этих форм суще-

[51] Ibid., S. 695.
[52] Ibid., S. 773.
[53] *Fischer E.*, *Giebe.*— Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 3053.
[54] *Wohl A.*, *Neuberg C.*— Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 3095.
[55] Ber. chem. Ges., 1883, **16**, 921.
[56] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 1464, 2207.

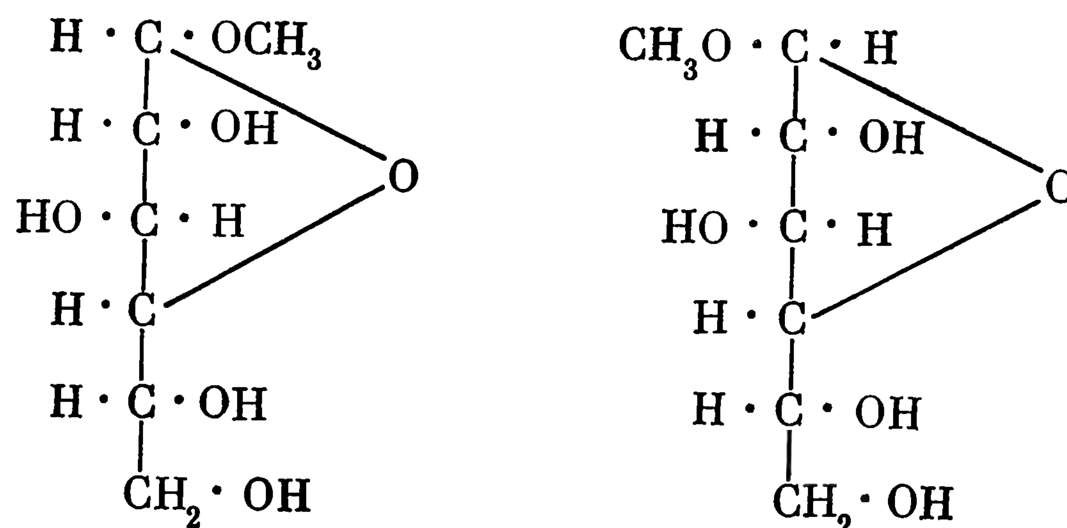
ствование двух стереоизомеров, как я подчеркивал в начале и как одновременно независимо от меня относительно пентаацетилглюкозы заметил также Франшимон [57].

Эта точка зрения относительно обоих глюкозидов и ацетилглюкоз, насколько я знаю, теперь общепринята, и многие коллеги также склоняются к тому, чтобы принять для виноградного сахара приведенную выше формулу со всеми стерическими последствиями, особенно после того как Э. Ф. Армстронгу [58] удалось, используя ферментативный гидролиз обоих метилглюкозидов, получить две различные формы виноградного сахара (α- и γ-глюкозу) в водном растворе. В самом деле в пользу этих формул свидетельствуют веские доводы — особенно существование обоих ацетохлорглюкоз, которые получили следующие формулы:



Как было упомянуто ранее, указанное α-соединение может настолько легко превратиться в β-форму, что смена мест ацетильной группой является в значительной мере маловероятной, и поэтому стереоизомерия обоих веществ является очень правдоподобной [59].

Если записать всю формулу стерически, то для обоих метил-*d*-глюкозидов получаются следующие изображения:



Какая из них соответствует α-метилглюкозиду — в настоящее время решить нельзя.

---

[57] Recueil trav. chim. Pays-Bas., 1893, 12, 310.
[58] J. Chem. Soc. London, 1903, 83, 1305.
[59] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 804.

Насколько хорошо обоснованными кажутся мне формулы, соответствующие всем имеющимся данным, настолько же я далек от мысли считать их обсуждение завершенным. Однако мне казалось необходимым представить современное состояние вопросов во взаимосвязи, так как моя точка зрения на глюкозиды перенесена также и на полисахариды, о чем речь будет идти позднее.

СОЕДИНЕНИЕ САХАРОВ С МНОГОАТОМНЫМИ ФЕНОЛАМИ

В противоположность одноатомным многоатомные фенолы очень легко вступают в связь с моносахаридами в присутствии соляной кислоты, и на холоду возникают сначала бесцветные продукты, которые частично по составу напоминают глюкозиды, но, по-видимому, имеют другое строение. Были исследованы соединения арабинозы с резорцином и пирогаллолом. Однако, так как ни разу не удалось получить кристаллические продукты, а также не ясна еще структура веществ, приходится ограничиться здесь ссылкой на ряд исследований [60].

МЕРКАПТАЛИ МОНОСАХАРИДОВ[61]

Под действием концентрированной соляной кислоты альдозы присоединяют 2 молекулы тиоспирта, образуя меркаптали, в качестве представителя которых я приведу глюкозоэтилмеркапталь $C_6H_{12}O_5(SC_2H_5)_2$. Реакция, которая протекает согласно уравнению $C_6H_{12}O_6+2C_2H_5SH=H_2O+C_6H_{12}O_5(SC_2H_5)_2$, по-видимому, действительна для всех альдоз и для всех алифатических тиоспиртов, включая бензилмеркаптан. Она легко удается [62] также и с двуатомными меркаптанами, например с этилен- и триметиленмеркаптаном. Однако возникающие при этом продукты содержат на 1 моль сахара только 1 моль меркаптана. Впрочем, этот метод неприменим для фенилмеркаптана, а также для фруктозы и сорбозы. В случае молочного сахара и мальтозы можно качественно доказать наличие реакции, но выделение продукта до сих пор не проведено.

Большинство меркапталей моносахаридов представляют собой прекрасно кристаллизующиеся и плохо растворимые в воде вещества. Последнее особенно относится к амил- и бензилпроизводным. Поэтому я предложил использовать их для характеристики альдоз, которые не дают других характерных производных. Это, насколько я знаю, происходит только в двух случаях, в случае изорамнозы [63] и в случае образующейся при разложении рамнозы метилтетрозы [64], этилмеркаптали которых представляют собой

---

[60] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 726.
[61] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 713.
[62] Ibid., S. 720.
[63] Ibid., S. 542.
[64] *Ruff O., Cohn.* Ber. chem. Ges., 1902, 35, 2362.

красиво кристаллизующиеся вещества. До сих пор этот метод не получил всеобщего признания. Я предполагаю, что большинство коллег считают слишком неудобным использование отвратительно пахнущего меркаптана. Но в спорных случаях, однако, необходимо пренебречь этим неудобством. Превращение меркапталей в глюкозиды соответствующих сернистых соединений, в существовании которых я не сомневаюсь, до сих пор не проведено. Однако я хотел бы здесь напомнить об одном наблюдении действия концентрированной холодной соляной кислоты на глюкозоэтилмеркапталь, приводящем к новому легко растворимому в воде серосодержащему веществу, тщательное изучение которого возможно себя оправдает [65].

СОЕДИНЕНИЕ КЕТОНОВ С МОНОСАХАРИДАМИ И МНОГОАТОМНЫМИ СПИРТАМИ[66]

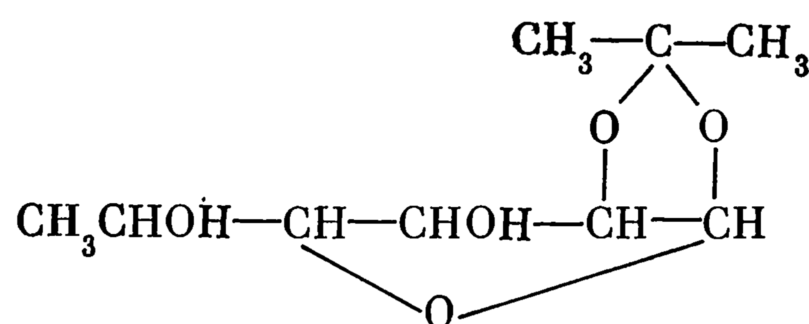
Применение сильно разбавленной соляной кислоты в качестве катализатора позволило осуществить соединение кетонов с сахарами. Более подробно исследованы соединения ацетона с глюкозой, рамнозой, арабинозой и фруктозой. Что касается глюкозы, то здесь в зависимости от условий получают соединения с одной молекулой или с двумя молекулами ацетона. В случае рамнозы известны только моноацетоновые вещества, а для обоих последних сахаров — только соединения с двумя молекулами ацетона. Легче всего провести реакцию с рамнозой, так как она относительно легко растворяется в ацетоне. Арабинозу и фруктозу нужно уже более долгое время встряхивать с ацетоном, содержащим соляную кислоту, а что касается глюкозы, которая практически нерастворима в ацетоне, то здесь я впервые достиг цели, когда применил вместо нее гораздо лучше растворимое ацетальное соединение с метиловым спиртом.

Эти ацетонные вещества отличаются своей летучестью, большинство сублимитируется уже в водяной бане. Аналогично глюкозидам, они не изменяют Фелингову жидкость. Теплыми разбавленными кислотами они чрезвычайно легко гидролизуются и, наоборот, устойчивы к глюкозидрасщепляющим ферментам — эмульсину и дрожжевому ферменту. Стереоизомерные формы моноацетоновых соединений до сих пор не изолированы, хотя теоретически их существование следует считать возможным. Например, я наблюдал только диацетон β-фруктозы.

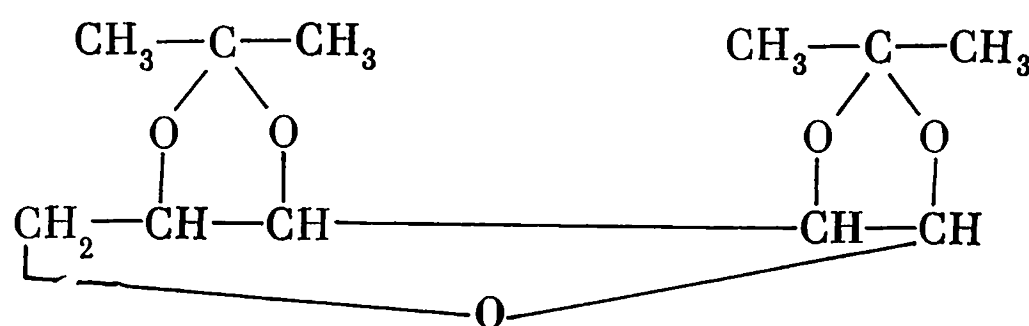
Выяснение структуры этого производного ацетона связано с еще бо́льшими трудностями, чем в случае глюкозидов, так как данные о способе его образования и преобразованиях намного скуднее и, кроме того, число вариантов вследствие наличия кетонной группы больше. Опытным путем ранее я разработал для двух из этих соединений формулы, которые хочу здесь привести

---

[65] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 716.
[66] Ibid., S. 734, 758, 762, 769.



Рамнозо-ацетон



Арабинозо-диацетон

В пользу этих формул говорят некоторые факты, из которых я здесь упомяну только предрасположенность многоатомных спиртов к образованию аналогичных производных ацетона. Однако я должен отчетливо подчеркнуть их временный характер. Во всяком случае, эти вещества заслуживают больше внимания не только вследствие их своеобразных свойств и легкости, с которой они образуются, но и вследствие их сходства с тростниковым сахаром.

Так же легко, как сахара, с ацетоном можно соединить спирты в присутствии небольшого количества соляной кислоты. Все более доступные многоатомные спирты от глицерина до α-гептита успешно проверены. Состав, естественно, изменяется. В то время как глицерин присоединяет только одну молекулу ацетона, эритрит, арабит, адонит и дульцит присоединяют две молекулы, а маннит, сорбит, глюкогептит — три молекулы ацетона. Эти вещества отличаются значительной летучестью и чрезвычайно легко гидролизуются теплыми разбавленными минеральными кислотами.

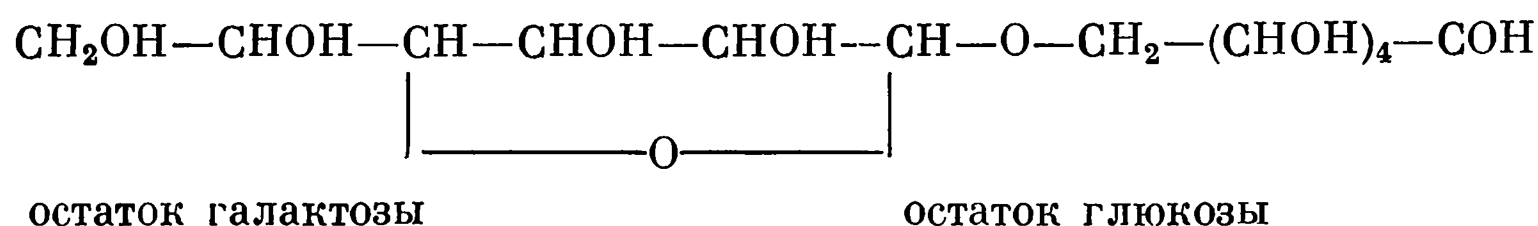
СТРУКТУРА И СИНТЕЗ ДИСАХАРИДОВ

Среди дисахаридов, как известно, следует различать два типа: к первому относятся тростниковый сахар и трегалоза, которые не восстанавливают Феллингову жидкость. Другой класс составляют мальтоза, молочный сахар, мелибиоза и т. д., которые не только восстанавливают, но дают озазоны и в результате осторожного окисления переходят в кислоты с одинаковым содержанием углерода. То, что озазоны и соответственно озоны можно использовать для изучения вида связи между обоими остатками моносахарида, я показал на примере молочного сахара [67], где активная группа галактозы

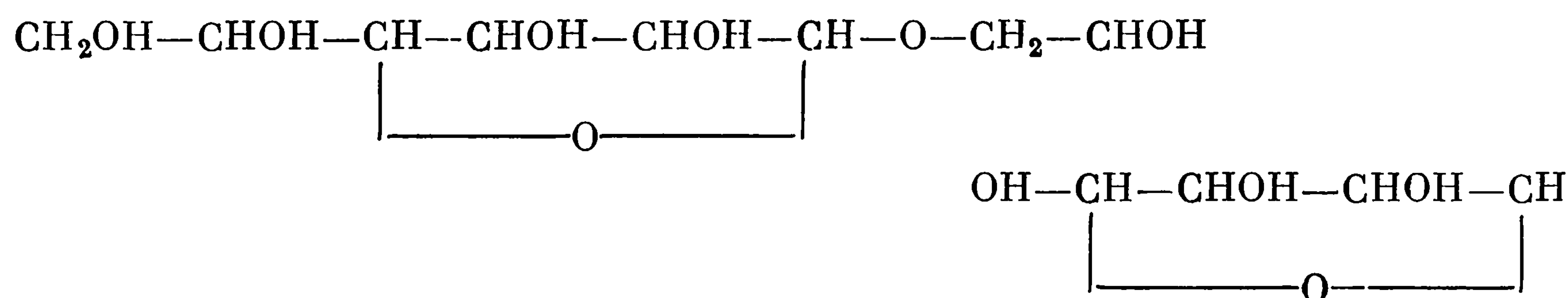
---

[67] Ibid., S. 164.

блокирована, а активная группа глюкозы остается неизменной. Сначала я придерживался того мнения, что здесь соединение осуществляется с помощью ацетальной связи. Однако после открытия глюкозидов спиртов мне кажется более вероятным, что здесь перед нами глюкозидная форма связи. Для выражения этого я построил для молочного сахара следующую формулу:



Чтобы не вступать в противоречие с фактами, ее можно модифицировать различными способами. Так, например, вместо первичной спиртовой группы глюкозы в образовании ангидрида могла бы участвовать вторичная группа. Кроме того, можно было бы вместо включенной мной в остаток глюкозы альдегидной группы поставить гидрофурфурановую формулу Толленса.



Этот способ изображения, несомненно, заслуживает предпочтение, если речь идет об октаацетилмолочном сахаре и обоих гептаацетилхлорлактозах [68]. Аналогичные формулы можно разработать для других дисахаридов такого же типа. Уже эти различные возможности показывают, насколько мы еще далеки от полного знания структуры этих веществ. Несмотря на это, я провел здесь результаты этих наблюдений, так как они стимулировали синтез дисахаридов.

Первым синтетическим дисахаридом типа мальтозы является изомальтоза [69], которую я наблюдал в 1890 г. Она образуется наряду с другими сложными продуктами при воздействии концентрированной холодной соляной кислоты на виноградный сахар и отличается от мальтозы устойчивостью к ферменту пивных дрожжей. К сожалению, этот сахар смогли до сих пор изолировать только в форме его озазона, и это неполное знание его свойств можно приписать главным образом тому, что его неоднократно путали с неочищенной мальтозой. Изомальтоза образуется из виноградного сахара под действием дрожжевых ферментов, ибо продукт, который впервые получил Крофт Хилл подобным образом и который считали мальтозой, был, согласно более поздним наблюдениям Эммерлинга [70] и Э. Ф. Армстронга [71], в основном изомальтозой.

[68] Ibid., S. 823.
[69] Ibid., S. 665.
[70] Ber. chem. Ges., 1901, 34, 600, 2206.
[71] Proc. Roy. Soc. B. 592, 76.

Так как конденсация в присутствии концентрированной соляной кислоты дает только незначительное количество дисахарида, Э. Ф. Армстронг и я предложили другой путь для получения дисахаридов типа мальтозы [72]. Мы исходили из ацетолхлорглюкозы и ее изомеров и вводили их в реакцию с щелочным раствором моносахаридов. Метод, конечно, напоминает старый синтез Михаэля глюкозидов из ацетохлорглюкозы и из фенолята натрия, и я хочу упомянуть также указание Мархлевского, заключающееся в том, что из ацетохлорглюкозы и фруктозонатрия можно получить тростниковый сахар.

При проведении в соприкосновение ацетохлорглюкозы со щелочным раствором моносахарида в водно-спиртовом растворе происходит кроме соединения также частичное отделение ацетильной группы в виде уксусного эфира. Однако для полного удаления ацетильной группы необходимо еще дополнительное омыление с избытком щелочи. Для изолирования нового сахара опять были использованы фенилозазоны. Мы получили таким образом три новых дисахарида: галактозидоглюкозу, глюкозидогалактозу и галактозидогалактозу. Наибольший интерес заслуживает первый сахар, так как он настолько похож на мелибиозу, что мы считаем очень вероятным их идентичность.

Опираясь на вышеупомянутое важное наблюдение Крофта Хилла, мы, наконец, связали еще *d*-галактозу и *d*-глюкозу, используя ферменты кефирных зерен, и смогли изолировать сахар типа мальтозы в форме фенилозазона, который, однако, отличается от молочного сахара и поэтому назван изолактозой [73]. При проведении этого опыта Армстронг [74] впоследствии сделал интересное наблюдение, заключавшееся в том, что из виноградного сахара возникает в результате действия эмульсина дисахарид, который, весьма вероятно, идентичен мальтозе.

Таким образом, к настоящему времени получены следующие пять синтетических дисахаридов типа мальтозы:

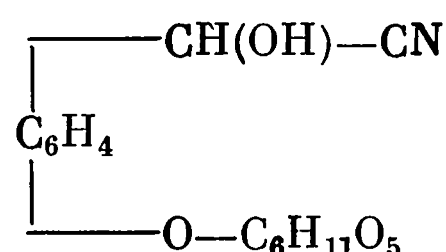
изомальтоза,
галактозидоглюкоза (мелибиоза?),
глюкозидогалактоза,
галактозидогалактоза,
изолактоза

Проанализированы фенилозазоны всех этих веществ, а также некоторые *п*-бромфенилозазоны; были получены озазоны большинства этих соединений. Однако, к сожалению, они не кристаллизуются и их обратные преобразования в первоначальные дисахариды также еще не проведены. Отсюда видно, что результаты синтеза в этой области еще довольно скудны и, по моему мнению, нужно искать новые и более лучшие методы для достижения решающего успеха.

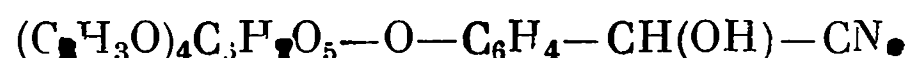
[72] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 673.
[73] Proc. Roy. Soc., B. 592, 76.
[74] Ibid., S. 680.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Синтез сахаров с высоким содержанием углерода из *d*-маннозы протекает асимметрично. Если представить теперь, что маннононоза разлагается на первоначальную *d*-маннозу и триозу, тогда последняя должна была бы быть асимметричной, т. е. оптически активной. Аналогичным образом можно представить возникновение оптически активных сахаров в процессе естественной ассимиляции углекислоты [75]. Это соображение привело к опытам по искусственному асимметрическому синтезу, которые одновременно со мной начали Киппинг, затем Коен и Уайтли, но которые сначала не удались [76]. Принцип подобных синтезов заключается в том, чтобы образовать в одной асимметрической молекуле новый асимметрический атом углерода, а затем, отщепляя комплекс, в котором он содержится, получить оптически активное вещество. В качестве исходного материала я выбрал гелицин. Попытка превратить его циангидрин



с помощью омыления и гидролиза в активную *о*-оксиминдальную кислоту HO — C_6H_4—CH(OH)—COOH не удалась из-за легкого отщепления циангидринной группы. Поэтому я позже проверил таким же образом [77] совместно с М. Слиммером тетрацетил — гелицинциангидрин



Здесь действительно удалось превращение его в амид и дальнейшее преобразование в *о*-оксиминдальную кислоту. Однако, так как она обладала лишь незначительной вращательной способностью, мы не могли придать этому результату решающее значение. Более перспективным казалось присоединение цинкэтила к тетраацетилгелицину и его превращение в $(C_2H_3O)_4C_6H_7O_5$—O—C_6H_4—CH(OH)—C_2H_5.

Отщепив остаток тетраацетилгелицина, из него получили *о*-оксифенилэтилкарбинол HO—C_6H_4—CH(OH)—C_2H_5. Так как продукт, который мы сначала получили, после перегонки обладал сильной вращательной способностью, мы думали, что благодаря этому проблема асимметрического синтеза решена. Однако при более тщательном исследовании карбинола оказалось, что оптическая активность вызывается примесью, образующейся при гидролизе и обязанной своей активностью также остатку сахара, совершенно, вопреки ожиданиям, не только растворяющегося в эфире, но и при небольшом давлении перегоняющегося с ним.

[75] *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 75.
[76] Ibid., S. 783.
[77] Ibid., S. 786.

Несмотря на эту неудачу, мы, однако, твердо надеемся, что аналогичным путем при более благоприятных условиях можно будет осуществить асимметрический синтез. Вскоре после нашей попытки это удалось сначала В. Марквальду [78]: при нагревании кислот бруциновой соли неактивной метилэтилмалоновой кислоты он получил метилэтилуксусную кислоту, которая обладает довольно сильной вращательной способностью. Конечно, этот опыт нельзя непосредственно сравнивать с приведенными выше примерами, касающимися группы сахаров и природного сахарообразования, однако он относится к более поздним довольно многочисленным синтезам, которыми мы обязаны А. Маккензи. Я не сомневаюсь в том, что в этой области еще будут достигнуты более совершенные результаты, если можно будет применить для синтеза ферменты, которые в гораздо большей степени зависят от асимметрии.

[78] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 349.

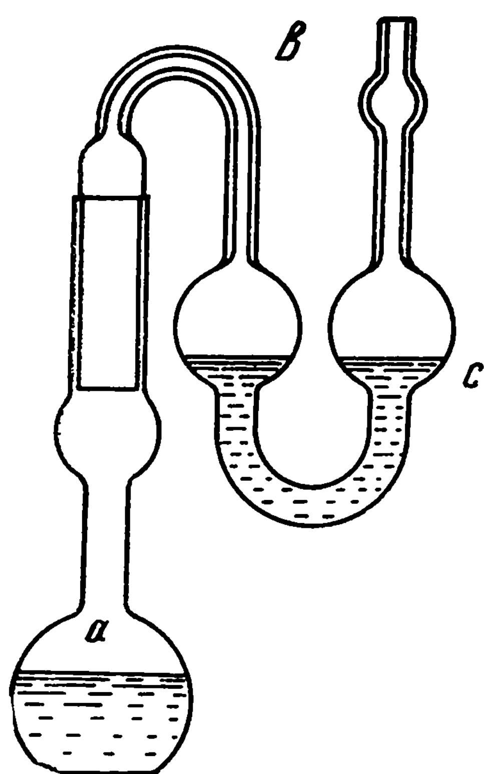
ОТНОШЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ САХАРОВ К ЧИСТЫМ ДРОЖЖАМ*

Более ранние опыты по исследованию сбраживаемости различных сахаров проводились с обычными пивными дрожжами. Полученные при этом результаты представлены в статье Стоуна и Толленса [Ann, 1888, **249**, 257]. По их наблюдениям, кроме виноградного и плодового сахаров, полностью сбраживается также галактоза; арабиноза, напротив, совершенно не сбраживается; сорбоза также сбраживается обычными пивными дрожжами, правда, медленно и неполностью. Благодаря прекрасным исследованиям Ханзена мы теперь знаем, что все применяемые ранее в промышленности дрожжи представляли собой смеси, которые можно разделить посредством рационального культивирования на большее число резко различающихся видов. Действие ряда чистых культур дрожжей на виноградный сахар, мальтозу и молочный сахар проверил сам Ханзен. По его наблюдениям, данные которых собраны в монографии А. Йоргенсена, «Микроорганизмы индустрии брожения» (с. 131) в случае сахаромицетов мы имеем дело с тремя различными классами, из которых первый и самый многочисленный сбраживает кроме виноградного сахара также тростниковый сахар и мальтозу. К нему относятся виды: Saccharomyces cerevisiae I, S. Pastorianus I, II, III, S. ellipsoideus I, II. Второй класс включает виды, которые сбраживают виноградный сахар, тростниковый сахар, но не действуют на мальтозу (S. Marxianus, S. Ludvigii, S. exiguus). Третий класс представлен только одним единственным видом (S. membranaefaciens), который, что поразительно, вообще не вызывает спиртового брожения. Молочный сахар не сбраживается ни одним из упомянутых сахаромицетов. Из более ранних наблюдений нужно отметить, что S. apiculatus сбраживает виноградный сахар, *d*-мальтозу и *d*-фруктозу (Кремер) [1], но не действует на галактозу (Ф. Фойт) [2], а также плохо сбраживает тростниковый сахар, молочный сахар и мальтозу (Ханзен, Амтор) [3]. Наконец, Дюкло [4], Адамец [5], Гротенфельт [6], Бейеринк [7], Кайзер [8] описали еще несколько видов дрожжей, которые сбраживают молочный сахар.

---

[1] Z. Biol., **29**, 525.
[2] Z. Biol., **29**, 149.
[3] Z. physiol. Chem., 1888, **12**, 563.
[4] Ann. Inst. Pasteur, **1**, 573.
[5] Cbl. Bakteriol. und Parasitenk., 5, 116.
[6] Fortschr. Mediz., 1889, 121.
[7] Cbl. Bakteriol und Parasitenk., 6, 44.
[8] Ann. Inst. Pasteur, 1891, 395.

Все упомянутые данные ограничены природными сахарами. О свойствах остальных синтетически полученных производных имеются до сих пор только сведения, полученные при использовании обычных пивных дрожжей [9]. Они не сбраживают оптические антиподы виноградного сахара, плодового сахара, маннозы, галактозы, а также обе оптически изомерные гулозы. Они также мало действуют на различные гептозы и октозы, и, наоборот, пивные дрожжи сбраживают маннононозу [10] и глицерозу, в то время как близкая к ним по свойствам глюкононоза [11] не сбраживается ими.



Как показывают приведенные выше данные, подавляющая часть наблюдений относится к гексозам, и напрашивается вывод, что сбраживаемость тесно связана с геометрическим строением молекул, и следовательно, ее можно характеризовать с позиций стереохимии.

С этой точки зрения нам казалось желательным повторить ранние опыты, но с чистыми культурами дрожжей, и изучить ряд других сахаров.

Для этого мы использовали 12 различных видов дрожжей. Восемь видов — S. cerevisiae I, S. Pastorianus I, II, III, S. ellipsoideus I, II, S. Marxianus, S. membranaefaciens — нам любезно предоставил Э. Хр. Ханзен. Двумя другими мы обязаны правлению опытного и учебного пивоваренного завода в Берлине. Обозначенные первые как «пивные дрожжи» [12], вторые как «винные дрожжи» [13], они получены П. Линднером. Одиннадцатый, энергично действующий вид S. productivus был любезно предоставлен нам Бейеринком из Дельфта. Наконец, мы использовали ряд видов, которые морфологически четко не разграничены и которые легко сбраживают молочный сахар и поэтому обозначены впоследствии как молочносахарные дрожжи.

Приготовление синтетических сахаров часто довольно трудоемко, и опыты нужно многократно варьировать. Поэтому мы использовали для экономии материала маленький бродильный сосуд (см. рисунок). Колбочка объемом приблизительно 1 см³ закрывается тампоном из ваты, стерилизуется и затем заполняется на 2/3 смесью, которая состоит из одинаковых объемов 20%-ного водного раствора сахара и отвара дрожжей. Последний был получен из хорошо промытых и тонко отпрессованных чистых культур дрожжей

---

[9] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 375, 389, 2620, 2230, 2234; 1891, **24**, 533, 527; 1892, **25**, 1259.

[10] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2338.

[11] Ann., 1892, **270**, 106.

[12] Они описаны в литературе как дрожжи № 19 или как дрожжи Frohberg. Ср. Irmisch. Wochenschr. Brauerei, 1891, N 39—46; *Lindner P.*— Wochenschr. Brauerei, 1893, 692; 1894, 381.

[13] Они обозначены в литературе как дрожжи № 128, раса 2; ср. Z. Spiritusind., 1892, 304.

посредством кипячения с четырехкратным количеством воды и повторного фильтрования и смешан с небольшим количеством лимонной кислоты. К тщательно стерилизованной жидкости, соблюдая обычные меры предосторожности, добавили затем с помощью платиновой проволоки с петлей чистую культуру дрожжей, культивированную на желатине с пивным суслом (приблизительно 0,013 г), и бродильную колбочку также закрыли посредством присоединения стерилизованной отводной трубки, наполненной до отметки баритовой водой. Насадка в горлышке бродильного сосуда была притерта, поэтому легко можно было, смазывая ее вазелином или расплавленным парафином, добиться герметичности. Подготовленный таким образом прибор оставляли затем на 3—10 дней в термостате с температурой 24—28°.

Во всех случаях, когда использовался не сбраживающийся сахар, при таком проведении опыта отмечалось образование небольшого количества углекислоты, которая вызывала на поверхности запирающей баритовой воды появление тонкого слоя карбоната. Это явление происходило и когда в жидкости не было сахара. Следовательно, надо помнить, что оно обусловлено небольшим количеством углевода, который имеется в самих дрожжах и приготовленном из них отваре. Совершенно иначе идет процесс, если материал хорошо сбраживается. Баритовая вода не только сильно мутнеет, но также полностью нейтрализуется, и в конце сахар исчезает полностью. Промежуточное положение занимали те случаи, когда материал сначала нужно было превратить в сбраживаемые сахара, как это происходит в нижеупомянутых примерах глюкозидов и где вследствие этого брожение идет медленно и не может, вероятно, быть доведено до конца с ограниченным количеством дрожжей. Все же и в этом случае количество образующейся угольной кислоты всегда настолько велико, что не может быть никакого сомнения в том, что действительно происходит брожение.

Из моносахаридов применяли: *d*-маннозу, *d*-фруктозу, *d*-галактозу, *d*-талозу, *l*-маннозу, *l*-гулозу, сорбозу, *l*-арабинозу, α-глюкогептозу, α-глюкооктозу; из дисахаридов: тростниковый сахар, мальтозу и молочный сахар. Кроме того, мы изучали сбраживаемость метил- и этилглюкозидов, а также глюкорезорцина, глюкопирогаллола и глюкозоэтилмеркапталя. *d*-Глюкоза настолько часто была объектом исследований, что в наших экспериментах мы ее не использовали. Тогда, когда наши опыты являлись повторением более ранних, мы наблюдали полное соответствие наших результатов с этими ранними наблюдениями.

Только в случае сорбозы было отмечено противоречие: она оказалась несбраживаемой, в то время как Стоун и Толленс приписывали ей способность к неполному сбраживанию. Причину отклонения от результатов Стоуна и Толленса следует искать в деятельности расщепляющих грибков, которые содержатся в виде примесей в дрожжах. Чистые дрожжи оставляют сорбозу нетронутой.

Отрицательные результаты опытов с глюкопирогаллолом, глюкорезорцином, глюкоэтилмеркапталем едва ли можно объяснить подавляющим действием свободного пирогаллола и т. д. на дрожжи, так как, когда через не-

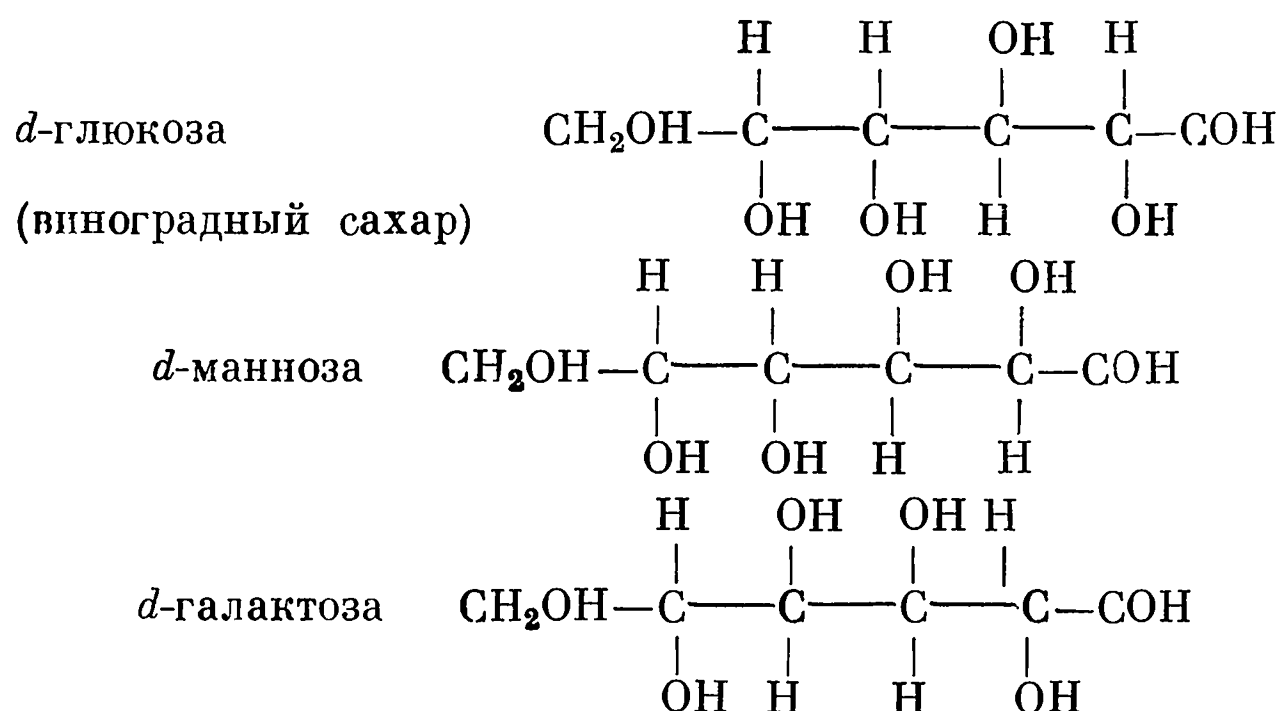
сколько дней в колбочку добавили немного виноградного сахара, сразу же началось оживленное брожение.

Поразительными являются свойства молочных дрожжей, которые сбраживают молочный сахар легко и полностью и, наоборот, галактозу сбраживают очень медленно и в течение 8 дней только частично.

Приведенные факты вместе с более ранними наблюдениями показывают, что из 9 известных альдогексоз две — *d*-глюкоза и *d*-манноза, очень легко сбраживаются, а *d*-галактоза несколько труднее. На все остальные — дрожжи заметно не действовали. Таким же четким является различие между кетозами, среди которых сбраживаемой является только *d*-фруктоза, в то время как сорбоза и, согласно более ранним опытам, *l*-фруктоза остаются неизменными.

Конфигурация всех этих сахаров за исключением сорбозы установлена, поэтому можно изобразить зависимость сбраживаемости от строения с использованием химических формул. Ниже *d*-фруктоза больше не рассматривается, так как она по своей геометрии совпадает с виноградным сахаром.

Конфигурационные формулы трех сбраживаемых альдоз таковы:



Дальнейшее изменение положения гидроксила относительно четырех асимметрических атомов углерода приводит к исчезновению способности к сбраживанию. Характерный пример этого — *d*-талоза, которая находится в таком же отношении к галактозе, как манноза к глюкозе. Но так как уже галактоза сбраживает труднее, чем обе другие, то достаточно небольшого дальнейшего геометрического сдвига, чтобы лишить талозу способности к сбраживанию. Итак, дрожжи очень разборчиво реагируют на конфигурацию молекул. Однако большинство из них «проявляют одинаковый вкус», только некоторые особенно чувствительны, например S. apiculatus, которые пренебрегают даже галактозой. Это тем более поражает, что гораздо бóльшие изменения строения не влияют на активность этих дрожжей, поскольку они, как показывают более ранние опыты, сбраживают галактозу и маннозу.

Благодаря исследованиям Пастера и других ученых давно известно, что микроорганизмы вообще предпочитают из двух оптически изомерных соеди-

Таблица *

Микроорганизм	d-Манноза	d-Фруктоза	d-Галактоза	d-Талоза	l-Манноза	l-Гулоза	Сорбоза	l-Арабиноза	Рамноза	α-Глюкогептоза	α-Глюкооктоза	Тростниковый сахар	Мальтоза	Молочный сахар	Метилглюкозид **	Этилглюкозид **	Глюкорезорцин	Глюкопирогаллол	Глюкоэтилмеркапталь
S. Pastorianus I	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—	+	+	—	—	—
S. Pastorianus II	+++	+++	++ ***	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—					
S. Pastorianus III	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—					
S. cerevisiae I	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—					
S. ellipsoideus I	+++	+++	+ ***	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—					
S. Marxianus	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++ ****	—					
S. membranaefaciens	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					
Пивные дрожжи	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—	+	+	—	—	
Спиртовые дрожжи	+++	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—	+	+	—		
S. productivus	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+++	—	+		—		—
Молочносахарные дрожжи	++	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	+++	—				

* Обозначения: +++ означает, что не восстанавливает Фелингову жидкость через 8 дней, т. е. происходит полное сбраживание; ++ слабое восстановление через 8 дней, т. е. происходит почти полное сбраживание; + отчетливое восстановление через 8 дней, но брожение несомненно; — нет брожения.

** Проверка на полное сбраживание в этих случаях не удается, так как доказательство наличия глюкозидов, которые восстанавливают только после гидролиза, очень затруднено вследствие присутствия дрожжевого гликогена.

*** Через 14 дней сахар исчез полностью.

**** См. Ber chem. Ges., 1895, 28, 985, где эти сведения характеризуются как неправильные.

нений одну форму. Однако в отношении дрожжей и видов сахаров дело обстоит несколько иначе, так как здесь речь идет не только о противоположности между оптическими антиподами, но и о том, что из большого числа геометрических форм только некоторые удовлетворяют потребностям клетки. Это явление, вероятно, будет иметь место и в процессах с участием других микроорганизмов, затем и в других группах органических веществ, и, возможно, геометрия молекулы влияет на очень многие химические процессы, которые происходят в организме. Учитывая это обстоятельство, пожалуй, будет оправданно еще раз проверить причины этого явления. При этом напрашивается вывод, что объяснение ему следует искать прежде всего в области стереохимии.

Среди агентов, имеющих наибольшее значение в живой клетке, главную роль играют различные белковые вещества. Они также оптически активны и, поскольку они образуются из растительных углеводов синтетическим образом, то, пожалуй, можно считать, что геометрическое строение их молекул в смысле асимметрии в основном похоже на природные гексозы. Сделав такое допущение, было бы не трудно понять, что дрожжевые клетки со своими асимметрически построенными активными веществами воздействуют и вызывают брожение только в случае сахаров, геометрия которых не намного отличается от геометрии виноградного сахара. Конечно, для природных гексоз имеют значения и мелкие различия в протоплазме отдельных видов дрожжей, что особенно доказывает взаимодействие S. Apiculatus и галактозы. Опыт указывает на то, что адаптация или искусственный отбор могут изменить бродильное воздействие какого-либо вида дрожжей, и мы сами предприняли смелые опыты, чтобы провести подобные изменения химической активности дрожжей.

S. Pastorianus обрабатывались дрожжевым отваром в качестве питательного материала и смесью *l*-маннозы и виноградного сахара ранее описанным способом и через каждые 2, 3 или 8 дней жидкость заменяли новой. При этом количество виноградного сахара, которое сначала составляло 50% вводимого сахара, постепенно уменьшали. Рост дрожжей в данных условиях проходил довольно хорошо, и они с легкостью сбраживали виноградный сахар, даже когда его количество уменьшали до 0,5% от всего раствора. Однако, когда виноградный сахар полностью исключали из среды, прекращалось и всякое брожение. Таким образом, на *l*-маннозу, которую дрожжи получают в течение трех месяцев, они не действуют несмотря на смену нескольких поколений и несмотря на возможность приспособления. Результат опыта был отрицательным. Однако это не исключает того, что этот опыт, проведенный в других условиях, окончится успешно.

ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ. I*

Различие в воздействии дрожжей на стереоизомерные гексозы привело Тирфельдера и меня к гипотезе, заключающейся в том, что активные химические агенты дрожжевой клетки могут вступать в реакцию только с теми сахарами, с которыми они имеют родственную конфигурацию [1].

Эта стереохимическая точка зрения на процессы брожения стала бы еще более обоснованной, если бы было возможно констатировать аналогичные явления и при действии ферментов, выделяемых организмом, т. е. так называемых энзимов.

Мне удалось убедительно доказать это сначала при исследовании двух расщепляющих ферментов — инвертина и эмульсина. Объектами этих исследований послужили синтетические глюкозиды, которые можно получить в большом количестве из различных сахаров и спиртов с помощью открытого мной метода [2]. Но для сравнения были изучены также некоторые другие природные продукты ароматического ряда и некоторые полисахариды, которые я считал собственно глюкозидами сахаров. Результат этих исследований можно суммировать в одном предложении: действие обоих ферментов поразительно зависит от конфигурации молекул глюкозидов.

ОПЫТЫ С ИНВЕРТИНОМ

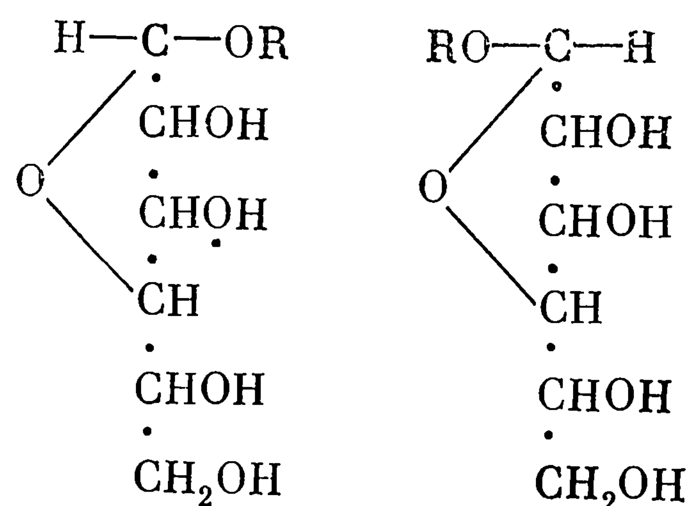
Этот фермент, как известно, можно экстрагировать водой из пивных дрожжей и осаждать спиртом из раствора в активной форме. Ниже будут перечислены причины, исходя из которых я отказался от осаждения этого фермента. Наоборот, описанные ниже опыты были проведены непосредственно с прозрачным отфильтрованным раствором, полученным в результате 15-часового настаивания одной части высушенных на воздухе дрожжей (Saccharomyces cerevisiae, тип Frohberg, чистая культура) с 16 частями воды при 30—35°.

ГЛЮКОЗИДЫ СПИРТОВ

Как я упоминал ранее, экспериментально выведенная мной очень правдоподобная формула глюкозида позволяет предвидеть существование двух стереоизомеров, которые отличаются только расположением глюкозидной группы относительно углеродного атома. Производные гексоз должны иметь следующее строение:

---

[1] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2036.
[2] Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 2400.



Одно из двух соединений виноградного сахара с метиловым спиртом я изолировал и описал как метилглюкозид. Второе образуется, как я совершенно правильно предполагал, одновременно с первым и находится в сиропообразном маточном растворе [3]. Однако Альберда Ван Экенштейн [4] опередил меня и выделил это соединение. Используя образец кристаллов, который он мне любезно предоставил, я тоже смог получить это вещество в кристаллическом виде.

Я предлагаю отличать новый изомер от полученного ранее α-метилглюкозида как β-соединение и пока использовать одинаковый способ обозначения для изомеров того же порядка. Как я сообщал ранее, α-метилглюкозид расщепляется инвертином. После 20-часового воздействия 10-кратным количеством вышеупомянутого раствора фермента при 30—35° приблизительно половина глюкозида превращается в виноградный сахар.

В тех же условиях β-метилглюкозид остается совершенно неизменным. Это особенно удивительно, так как он, согласно наблюдениям Ван Экенштейна, гидролизуется разбавленной кислотой намного быстрее, чем его изомер.

Инвертин действует на кристаллический этилглюкозид [5] так же, как на α-метильное соединение, и, очевидно, этот сахар относится к α-ряду.

Бензил- и глицеринглюкозид до сих пор не получены в кристаллическом виде. Аморфные продукты, по всей вероятности, представляют собой смеси α- и β-соединений. В самом деле, инвертин на них действует, но они расщепляются им в меньшей степени, чем чистые α-глюкозиды.

На все остальные известные сейчас глюкозиды спиртов, которые получают из других видов сахаров, например метил- и этилгалактозиды, метил , этил- и бензиларабинозиды, метил- и этилрамнозиды, раствор фермента не действует. Первые пять кристаллизированы, и можно было бы думать, что они представляют собой β-формы. Однако я считаю это маловероятным, так как их получают таким же образом, как и α-метилглюкозид. Все же желательно искать также и в этом случае изомеры и проверить действие на них фермента.

Наконец, особый интерес, как мне казалось, представляет собой проверка производного *l*-глюкозы. Поэтому я получил метильное соединение этого ве-

---

[3] Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 2404.
[4] Recueil trav. chim. Pays-Bas., 1894, **13**, 183.
[5] *Fischer E.*, *Beensch L.*— Ber. chem. Ges., 1894, **27** 2479.

щества, которое называю метил-l-глюкозидом, руководствуясь теми же принципами, что и при названии α-метильного производного виноградного сахара.

К сожалению, для опыта нельзя было использовать чистую кристаллическую l-глюкозу, так как ее очень трудно получить, и вследствие использования не совсем чистого сахара пока не удалось выделить кристаллические глюкозиды. Зато был получен сироп, который, несомненно, содержит глюкозиды, и, судя по способу получения, главным образом α-соединение. Далее, так как в препарате совершенно отсутствует сахар, то действие фермента можно было легко установить. Оно было полностью отрицательным.

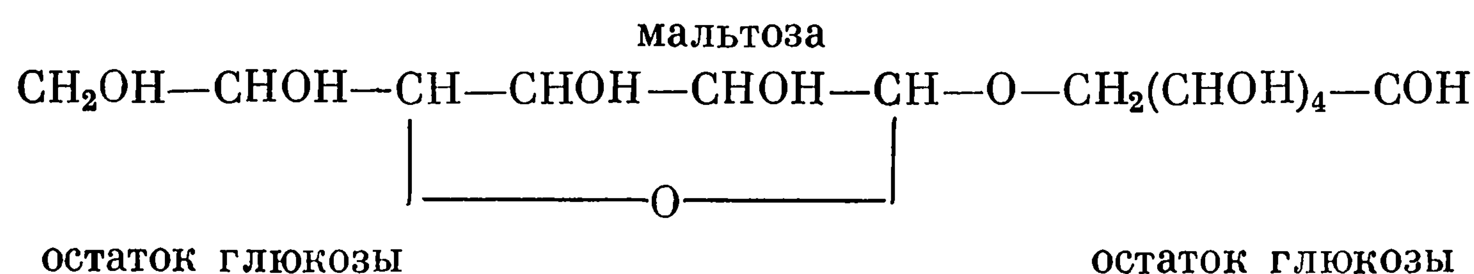
Полисахариды. Как известно, фермент обязан своим названием воздействию на тростниковый сахар. Однако до сих пор полагали, что он не расщепляет мальтозу. Но опыт показал, во-первых, что это не так и, во-вторых, что гидролиз в этом случае идет также быстро и полностью, как и в случае глюкозидов спиртов. Наличие образующегося таким образом виноградного сахара можно очень легко и абсолютно точно доказать, как и наличие неизменяемой мальтозы, используя фенилгидразин. Чтобы предупредить всякие недоразумения, я замечу, что покупной твердый инвертин, в отличие от свежего раствора, не вызывает расщепления мальтозы.

Превращение мальтозы в виноградный сахар уже наблюдали ранее при воздействии соков поджелудочной железы и тонкой кишки животных [6], Койевого экстракта [7] и так называемой глюкозы, которую Кюизинье обнаружил в кукурузе, а позднее исследовали Гедульд, Линтнер и Моррис. Я не могу сказать, является ли один из этих ферментов родственным дрожжевому ферменту. Вышеупомянутые наблюдения, мне кажется, говорят о том, что мальтоза не сбраживается прямо дрожжами, как считали до сих пор, а сначала превращается, аналогично тростниковому сахару, в гексозу.

Молочный сахар устойчив к действию дрожжевого фермента. После 24-часового настаивания одной части молочного сахара с 10 частями вышеупомянутого раствора фермента при 30—35° было доказано посредством быстрой озазоновой пробы отсутствие и виноградного сахара и галактозы. Как Дастре [8] смог обнаружить противоположное — мне неясно.

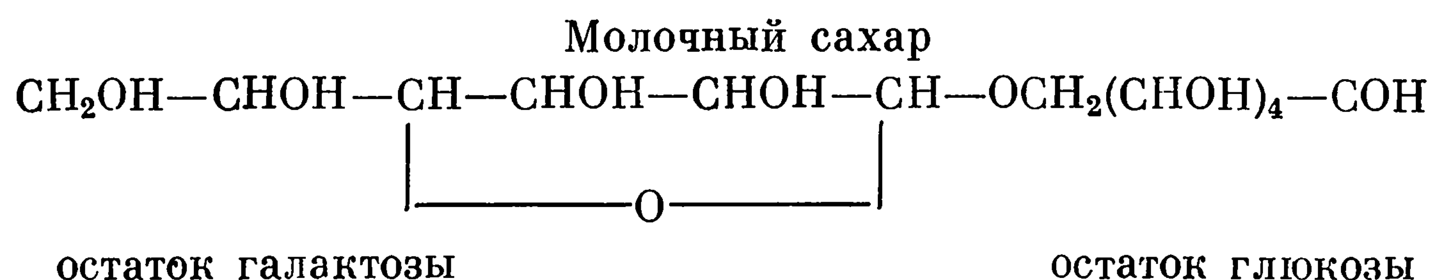
Различное действие инвертина на лактозу и мальтозу я также считал следствием различия их конфигураций. Если допустить вероятность того, что они обе обладают глюкозидообразной структурой, то одна из них должна быть глюкозидом, а другая — галактозидом виноградного сахара и соответственно иметь следующие формулы:

мальтоза



остаток глюкозы остаток глюкозы

[6] Ann., 1890, **204**, 228.
[7] Z. physiol. Chem., 1890, **14**, 297.
[8] C. r. Acad. sci., 1883, **96**, 932.



Таким образом, они относились бы друг к другу как метилглюкозид к метилгалактозиду, из которых только первый разлагается инвертином.

Инулин и крахмал в виде крахмального клейстера не изменяются под действием раствора инвертина [9].

Ароматические глюкозиды. На салицин, кониферин, флоридзин и фенолглюкозид, синтезированный Михаэлем [10], раствор инвертина не оказывает действия, зато раствор инвертина легко отщепляет от амигдалина виноградный сахар. Однако так как при этом не образуется ни горькоминдальное масло, ни синильная кислота, то очевидно, что процесс идет совершенно по-другому, чем при воздействии эмульсина. Скорее кажется, что из обеих молекул виноградного сахара, который в амигдалине, вероятно, содержится в качестве составного компонента мальтозы, только половина растворяется инвертином. Это наблюдение указывает на вид глюкозидного расщепления, которое до сих пор не имеет аналогий, и я будут искать ее дальше.

О практическом обращении с раствором инвертина следует заметить следующее. Если его не смешивать с антисептическими средствами и не держать на холоду, то он начинает уже через несколько дней портиться, причем он становится мутным и приобретает плохой запах. При опытах по гидролизу эту опасность, которая возрастает вследствие повышения температуры, можно устранить добавлением хлороформа, так как он не препятствует действию фермента. Иначе ведет себя фенол, который в растворе сразу же дает осадок; уже при добавлении 1% фенола к свежему раствору фермента гидролиз заметно сокращается, а при 2,5% прекращается полностью. Поэтому во всех случаях рекомендуется применять свежеприготовленный раствор. Вместо него, впрочем, можно использовать непосредственно разведенные в воде дрожжи, если жизнедеятельность клеток и связанное с этим брожение подавляются добавлением хлороформа.

Все описанные выше опыты проводились с Saccharomyces cerevisiae типа Frohberg. Я, однако, убежден, что тип Saaz точно так же действует как на глюкозиды спиртов, так и на мальтозу. Напротив, можно ожидать, что виды Saccharomyces, которые не сбраживают мальтозу, например S. exiguus, Ludwigii или apiculatus, дают фермент, который не расщепляет глюкозиды. Относительно молочносахарных дрожжей я уже сейчас могу утверждать, что это положение правильно.

Иначе, по сравнению со свежеприготовленным раствором фермента, ведет себя твердый покупной инвертин, ибо препарат, полученный Э. Мерком в Дармштадте, хотя и оказывает довольно сильное воздействие на тростни-

---

9 Уже Килиани (Ann., 1880, **203**, 189) наблюдал, что инулин не изменяется инвертином, изолированным по методу Барта.

10 *Michael.*— C. r. Acad. sci., 1879, 89, 355.

ковый сахар, однако оставляет неизменным α-метилглюкозид и мальтозу. Обусловлено ли это ослабление эффективности применяемыми дрожжами или способом выделения, или же в дрожжах наряду с известным инвертином содержится новый, более сильно гидролизующий фермент — это, я надеюсь, смогу вскоре решить экспериментальным путем.

ОПЫТЫ С ЭМУЛЬСИНОМ

Для этих опытов был использован полученный Э. Мерком препарат, оказывающий сильное воздействие на амигдалин. Одна часть фермента выдерживается с двумя частями исследуемого глюкозида и 20 частями воды 15—20 ч при 30—35°.

Эмульсин, действуя на глюкозиды, как и инвертин, в отличие от последнего, оставляет неизменными ранее упомянутые галактозиды, арабинозиды, рамнозиды, метил-*l*-глюкозид.

Напротив, оба фермента резко различаются отношением к α- и β-метилглюкозидам: на первый действует только инвертин, на второй — исключительно эмульсин. Количественные исследования показывают, что 90% β-метилглюкозида при упомянутых условиях эмульсин превращает в виноградный сахар, в то время как α-соединение в тех же условиях заметно не гидролизуется.

Правда, глюкозиды глицерина и бензилового спирта расщепляются не только инвертином, но частично и эмульсином. Но эти аморфные продукты, очевидно, как уже подчеркивалось выше, представляют собой смеси α- и β-соединений (что следует из способа их получения).

Известно, что многие природные ароматические глюкозиды, например салицин, кониферин и арбутин и т. д. или синтетический фенилглюкозид, гидролизуются эмульсином. На эти вещества инвертин не действует, хотя образующиеся при этом фенолы не могут оказывать вредного воздействия вследствие незначительной концентрации; поэтому можно принять, что эти глюкозиды принадлежат к β-ряду (аналог β-метилглюкозида).

Мальтозу [11] и тростниковый сахар эмульсин при вышеупомянутых условиях расщепляет в незначительных количествах. Действие эмульсина на молочный сахар, по-видимому, еще не было проверено. К своему удивлению, я обнаружил, что в этом случае гидролиз идет легко. К раствору 2 г молочного сахара в 20 см^3 воды добавили 0,5 г эмульсина и 22 ч выдерживали при 35°. Для доказательства образования продуктов расщепления использовали озазоновые пробы. Для этой цели к жидкости добавили немного ацетата натрия, затем нагрели в водяной бане несколько минут, отфильтровали выпавший аморфный осадок и после добавки 2 г фенилгидразина и 0,7 г чистой уксусной кислоты нагрели в водяной бане 1 ч 15 мин. Осадок озазона, образующийся при нагревании, отфильтровывают, после охлаждения и посредством кипячения с большим количеством воды от него отделяют лактозазон. Осадок составляет 0,6 г. Из разбавленного спирта он выкристаллизо-

[11] Ср. *Mering V.*— Z. physiol. Chem., 1881, 5, 190.

вался, температура его плавления — 203—205°, и, судя по составу, он являлся фенилгексозазоном (вычислено: 15,7; найдено 15,6). Препарат, несомненно, представляет собой гексозазон, причем смесь глюкозазона и галактозазона.

Таким образом, при воздействии инвертина и эмульсина на мальтозу и молочный сахар проявляется такое же различие свойств этих ферментов, как в реакциях с α- и β-глюкозидами, хотя различие в конфигурации обоих сахаров другого порядка.

ФЕРМЕНТ КЕФИРНЫХ ЗЕРЕН

После наблюдений действия инвертина на мальтозу, вследствие чего вопрос о прямой сбраживаемости сахара стал довольно спорным, напрашивалось предположение, что молочносахарные дрожжи также выделяют фермент, который расщепляет молочный сахар и, таким образом, делают возможным его сбраживание. К сожалению, в моем распоряжении еще не было достаточного количества чистых молочносахарных дрожжей, для того чтобы провести такой же опыт, как с пивными дрожжами. Поэтому я сначала использовал кефирные зерна. Результат соответствовал ожиданиям. Водный экстракт, отфильтрованный через глиняный фильтр до прозрачного состояния, разложил большое количество молочного сахара при 30—35° за 20 ч на его компоненты, наличие которых было доказано, как и выше, с помощью озазоновых проб. При тех же условиях мальтоза осталась неизменной. Сразу же, как станет возможно, я повторю эксперимент с чистыми молочносахарными дрожжами и попробую изолировать фермент.

Уже Бейеринк утверждал [12], что подобный агент, расщепляющий молочный сахар, содержится в Saccharomyces Kefir и в Saccharomyces Tyrocola (сырные дрожжи). Но способ, которым он хочет доказать действие так называемой «лактазы» на молочный сахар с помощью светящихся бактерий, пожалуй, заставляет серьезно задуматься о надежности его результатов. В самом деле, взгляды Бейеринка очень серьезно оспаривались Схнурмансом Стекховеном [13]. Последний скорее склонен сделать вывод, что фермент кефирных зерен, хотя и разлагает тростниковый сахар и раффинозу, но не действует на молочный сахар. Вопрос, правда, можно легко решить, если опыт с чистыми кефирными дрожжами проводить таким образом, как описанный выше опыт с кефирными зернами. Я его проведу, как только у меня будет достаточное количество дрожжей.

* * *

В дальнейшем я намереваюсь привлечь для сравнительного анализа еще некоторые родственные ферменты, например глюкозу, птиалин, мирозин и ферменты поджелудочной железы, и исследовать более редкие полисаха-

---

[12] Die Lactase, ein neues Enzym.— Centralbl. Bakteriol. und Parasitenk., 6, 44.

[13] *Kochs.*— Jahresber. Gärungsorganismen, 1891, 136.

риды, например изомальтозу, туранозу, мелибиозу, мелитриозу, трегалозу, мелецитозу, искусственные декстрины и т. д. Тогда, несомненно, будет выявлено еще больше противоречий, чем те, которые обнаружены в настоящее время между свойствами инвертина и эмульсина.

Однако уже достаточно наблюдений, чтобы в принципе утверждать, что ферменты так же разборчивы относительно конфигурации объектов их воздействия, как дрожжи и другие микроорганизмы. В этом аналогия обоих явлений кажется столь полной, что можно предположить одинаковые причины этого, и поэтому я возвращаюсь к уже упоминавшейся гипотезе, высказанной Тирфельдером и мной. Инвертин и эмульсин, как известно, имеют некоторое сходство с белковыми веществами и, несомненно, обладают, как и те, асимметрично построенной молекулой. Их ограниченное воздействие на глюкозиды можно было бы объяснить, приняв, что только при сходном геометрическом строении может иметь место такое сближение молекул, которое необходимо для возбуждения химического процесса. Образно говоря, фермент и глюкозид должны подходить друг к другу, как замок и ключ, чтобы они смогли оказывать друг на друга химическое воздействие. Такое представление стало более вероятным и важным, после того как это явление переведено из области биологии в чисто химическую область. Это представление является расширением теории асимметрии, однако не является ее прямым следствием, ибо убедить в том, что геометрическое строение молекулы, даже в случае зеркально отраженных форм, оказывает такое большое влияние на игру химического сродства, могли бы, по моему мнению, только новые фактические данные. Накопленный на сегодня опыт, заключающийся в том, что соли, образованные из двух асимметрических компонентов, могут отличаться по растворимости и температуре плавления, недостаточен для этого. В том, что факты, установленные сначала только для сложных ферментов, скоро подтвердятся и для более простых асимметрических агентов, я также мало сомневаюсь, как и в возможности использования ферментов для определения конфигурации асимметрических веществ.

Знание того, что эффективность ферментов в такой большой степени ограничена молекулярной геометрией, также могло быть полезным для физиологических исследований. Однако еще важнее для них, как мне кажется, доказательство того, что не раз принимаемое в прошлом различие между химической деятельностью живых клеток и действием химических агентов по отношению к молекулярной асимметрии, фактически не существует. Благодаря этому опять подтверждена в одном из важных пунктов аналогия «живых и неживых ферментов», которую часто подчеркивали Берцелиус, Либих и др.

При проведении вышеупомянутых опытов я воспользовался усердной и умелой помощью П. Релёндера. Кроме того, я очень обязан Г. Тирфельдеру, М. Дельбрюку и О. Рейнке за то, что они предоставили мне чистые дрожжи.

ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ. II *

Сообщение Рёмана [1] «К вопросу о глюкозе», содержащееся в последнем номере этого журнала, побудило меня уже сейчас написать о некоторых новых фактах, касающихся дрожжевого фермента. В отличие от всех более ранних данных, я обнаружил, что водный экстракт пивных дрожжей расщепляет не только тростниковый сахар, но и мальтозу, и что, наоборот, покупной инвертин, осаждаемый спиртом, не изменяет последнюю [2].

Учитывая это различие в действии ферментов, я, кроме того, указывал в той же статье на возможность того, что дрожжи наряду с инвертином содержат второй фермент и что результаты опытов в этом направлении обнадеживают. Были получены следующие результаты: экстракт совершенно свежих и очень чистых дрожжей Frohberg, который был приготовлен с пятикратным количеством воды, после 20-часового нагревания до 35° совершенно одинаково действовал на мальтозу или α-метилглюкозид и не оказывал какого-либо заметного действия в течение 20 ч при 30°. Раствор вообще содержал очень мало экстрактивных веществ, которые можно было бы осадить, используя спирт или кипячение. Правда, он был в состоянии полностью разложить 10% содержащегося в нем тростникового сахара в течение 24 ч, однако для этого, как известно, достаточно небольшого количества инвертина. Совершенно ли не происходит экстрагирования последнего при использовании особенно жизнедеятельных дрожжей в данных условиях, как это наблюдал О'Салливан [3], исследуя один из видов английских дрожжей верхового брожения при обычной температуре, я не проверял, так как в данном случае меня в основном интересовал фермент, расщепляющий мальтозу. Опыт экстрагирования был повторен только с теми же дрожжами, предварительно протертыми со стеклянным порошком для нарушения целостности клеток. В этом случае водный раствор разлагал мальтозу и α-метилглюкозид. Однако действие было еще относительно мало, так как при нагревании в течение 20 ч с десятикратным количеством раствора фермента до 35° было разложено только 15% глюкозида. Как доказывает следующий опыт, намного эффективнее были неповрежденные дрожжи. Две части α-метилглюкозида нагревали с двадцатью частями воды, одной частью чистых свежих дрожжей Frohberg и одной частью хлороформа в течение трех дней до 35°. Брожения не происходило, но по количеству виноградного сахара было установлено, что 40% глюкозида оказались расщепленными. Исследование мальтозы дало аналогичный результат. Само собой разумеется, я был убежден, что глюкозид

---

[1] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 3251.
[2] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2988.
[3] Trans. Chem. Soc. London, 1892, 593.

и мальтоза в одинаковых условиях в присутствии дрожжей не изменяются. Сухие дрожжи намного легче, чем свежие, отдают свой инвертин воде. То же самое справедливо и для мальтозного фермента. Достаточно материал оставить лежать тонким слоем при комнатной температуре на воздухе несколько дней, и затем его можно растирать. В этом состоянии материал также можно долго хранить. Высушенные и тонко растертые дрожжи настаивают с 20-кратным количеством воды в течение 20 ч при 30—35° и затем жидкость фильтруют. Для этого можно использовать глиняный фильтр. С помощью этого раствора были проведены описанные в первой статье последующие опыты. Выделение легко изменяемого мальтозного фермента из раствора связано с еще большими трудностями, чем получение обычного инвертина. При смешивании экстракта с двойным объемом спирта выпадает хлопьевидный осадок, который быстро отфильтровывают, сушат в вакууме на пористой глине, и он составляет 0,5—1% от всей жидкости. Хотя раствор этого продукта в 25 частях воды разлагал и мальтозу, и α-метилглюкозид, его гидролизующая способность по сравнению с первоначальным раствором уменьшилась до 40%. Повторное сильное уменьшение происходило и при переосаждении в аналогичных условиях. Таким образом, ясно, почему продажный инвертин, который, как известно, выпадает в осадок при действии спирта, не оказывает никакого заметного воздействия на мальтозу.

Данные наблюдения, несомненно, свидетельствуют в пользу того, что в дрожжах содержатся два различных фермента, что я и предполагал в качестве одной из возможностей уже в первой статье и что позднее также утверждал и Рёман. Однако главное доказательство этого я видел, в отличие от Рёмана, не в явлениях, происходящих при спиртовом осаждении, так как можно предположить, что тот же самый фермент действует как на тростниковый сахар, так и на мальтозу, возможно благодаря двум группам атомов, и при обработке спиртом теряет свое действие на мальтозу [2*]. Намного более убедительным кажется объяснение, что при экстрагировании свежих дрожжей водой, при котором не может иметь место подобное определяющее изменение, растворяется только тот фермент, который расщепляет тростниковый сахар. Для последнего, несомненно, сохранится наименование инвертин. О свойствах второго фермента нельзя сказать многого, так как его отделение от инвертина пока еще не осуществлено. Во всяком случае, утверждение Рёмана, что этот фермент идентичен глюказе, которая содержится в кукурузе, совершенно преждевременно. Данные Гедульда [4] о получении и очистке глюкозы посредством переосаждения спиртом говорят за противоположное. Большим является сходство, которое подчеркивал Рёман, с ферментом, содержащимся в крови и расщепляющим мальтозу. Однако здесь не может быть и речи об идентичности. Я даже считаю более вероятным, что большое число ферментов обладает способностью преобразовывать мальтозу в виноградный сахар. Также реально существование множества диастатических ферментов. Если их объединить в группу под названием «глюказная», то против этого нечего возразить. Но чтобы устранить недоразумения и ошибки, было бы

[4] *Kochs.*— Jahresber. Gärungsorganismen, 1891, 220.

хорошо каждый раз указывать происхождение фермента. В этом значении я буду дальше употреблять выражение дрожжевая глюказа.

Кроме дрожжей Frohberg я пока проверил только тип Saaz и один тип дрожжей верхового брожения, так называемые спиртовые дрожжи местной опытной пивоварни. Фермент, расщепляющий мальтозу, действует на них одинаково.

ФЕРМЕНТ МОЛОЧНОСАХАРНЫХ ДРОЖЖЕЙ

В первой статье [5] уже упоминалось, что из кефирных зерен экстрагируется водой фермент, который расщепляет молочный сахар и, как я теперь еще могу добавить, также и тростниковый сахар. Между тем тот же опыт я повторил с чистыми молочносахарными дрожжами, которые вырастил Рёлендер в большом количестве в местной опытно-учебной пивоварне под руководством Линднера на бесхмельном пивном сусле с добавкой молочного сахара.

Молочносахарный фермент не экстрагировался водой при 30° в течение 20 ч ни из свежих, ни из высушенных на воздухе дрожжей, однако это происходит, если высушенные на воздухе дрожжи тщательно растереть со стеклянным порошком. Раствор фермента, приготовленный из такого материала или из пивных дрожжей, несомненно, обладает способностью превращать молочный сахар в гексозы. Однако его действие, по сравнению с раствором, полученным из кефирных зерен, довольно слабое. Значительно сильнее происходил гидролиз молочного сахара, когда его обработали просто высушенными на воздухе дрожжами с добавкой хлороформа в точно таких же условиях, как в опыте с α-метилглюкозидом и пивными дрожжами. Образовавшиеся при этом гексозы были выделены в форме озазонов, и их количество составляло 1/4 от использованного молочного сахара. Если учесть обычный выход озазона, то получится, что примерно половина молочного сахара расщепилась.

Благодаря этому решен спорный вопрос о существовании так называемой «лактазы». И мне кажется позволительным сделать дополнительный вывод, а именно, что сбраживанию молочного сахара, как и сбраживанию тростникового сахара и мальтозы, предшествует гидролиз. Вообще весьма маловероятно, судя по имеющимся на сегодня наблюдениям, что какой-либо полисахарид непосредственно, т. е. без предварительного расщепления на гексозы, может сбраживаться. Конечно, это расщепление будет иметь место в основном в самой дрожжевой клетке, так как необходимые для этого ферменты, особенно ферменты жизнеспособных индивидуумов, полностью от нас скрыты.

С этой точки зрения не сомневаюсь в том, что использованные мной молочносахарные дрожжи, которые легко сбраживают тростниковый сахар, также образуют фермент для его расщепления, что и утверждал уже несколько лет назад Схнурманс Стекховен. Прямой опыт подтвердил это предположение.

---

[5] Ber. chem. Ges., 1884, **27**, 2991.

Таким образом, молочные дрожжи производят также два фермента: лактазу и вещество, одинаковое или сходное с инвертином, которое, в отличие от лактазы, экстрагируется водой из неповрежденных дрожжей. Но специальные опыты по выделению этого фермента я не проводил из-за недостатка дрожжей.

Намного легче получить фермент, расщепляющий молочный сахар из кефирных зерен. Хотя возможно, что он идентичен ферменту чистых дрожжей, однако надежных доказательств этого пока нет, поэтому его следует называть кефирной лактазой. От дрожжевой глюказы фермент отличается большей устойчивостью к спирту. Поэтому его осаждают совместно с другими веществами в виде хлопьевидного осадка, который сушат и который обладает сильным действием на молочный сахар. Я намереваюсь продолжить исследования этого фермента.

ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ НА НОВЫЕ ГЛЮКОЗИДЫ

Приведенные ниже наблюдения подтверждают мои более ранние высказывания о зависимости действия ферментов от конфигурации глюкозидов.

Кефирная лактаза и лактаза (т. е. молочносахарные дрожжи и хлороформ) не расщепляют ни метилгалактозида [6], ни β-метилглюкозида и не образуют из амигдалина горькоминдальное масло. Следовательно, они совершенно отличны от эмульсина.

Глюказа пивных дрожжей не действует на метилманнозид [7] (из *d*-маннозы) и метилсорбозид, который получен из сорбозы в виде прекрасно кристаллизующегося вещества. По-другому ведет себя производное *d*-фруктозы, конфигурация которого очень похожа на конфигурацию виноградного сахара. Метилфруктозид, который я получил абсолютно таким же способом, как и сорбозид, но, к сожалению, пока только в виде сиропа, расщепляется ферментом в достаточном количестве, в то время как инвертин его не разлагает.

О свойствах сиропообразного метил-*l*-глюкозида (из *l*-глюкозы) ранее уже сообщалось. Теперь я получил кристаллическое вещество и α-форму в совершенно чистом виде, а β-соединение в смеси с изомером. Как на α-, так и на β-метил-*l*-глюкозид фермент совершенно не действует.

Эмульсин оставляет неизменными метил-*d*-маннозид, метилсорбозид, α- и β-метил-*l*-глюкозид и метилгалактозид. То же самое справедливо для лактобионовой кислоты [8] и ее кальциевой соли, хотя здесь, вследствие сходства с молочным сахаром, можно было бы ожидать противоположное.

Мирозин не расщепляет ни α-, ни β-метил-*d*-глюкозид.

При проведении этих опытов мне помогал доктор Релёндер, а при получении чистых дрожжей мне опять помогли профессор М. Дельбрюк и доктор П. Линднер. Я выражаю им свою признательность.

---

[6] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2480.

[7] Образование этого вещества вкратце упоминалось мной ранее в Ber. chem. Ges., 1893, **26**, 2401. В кристаллическом виде его получил Ван Экенштейн и прислал мне пробу (ср. *Fischer E.* Untersuchungen..., S. 764).

[8] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 361.

ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ. III *

Я уже показал на многочисленных примерах [1], что расщепление глюкоидов дрожжевым ферментом и эмульсином в большой степени зависит от конфигурации молекул. Из альдозидов эти ферменты действуют только на производные виноградного сахара, причем совершенно по-разному на α- и β-соединения. Такие же различия проявляются при действии ферментов на мальтозу и молочный сахар. Последние опыты, которые охватывают значительно больший синтетический материал, полностью подтвердили этот общий принцип, однако они показали необходимость разработки специальных положений. В качестве важнейшего результата этих исследований следует отметить расщепление β-метилгалактозида[2] эмульсином. Опыт достаточно интересен, чтобы остановиться на нем подробнее. Одну часть галактозида растворили в 10 частях воды, добавили 0,2 части эмульсина и выдерживали в течение трех дней при 33°. В этом опыте 35% материала превратилось в сахар. При применении удвоенного количества эмульсина разложено было 60%.

Полученные данные полностью соответствуют более ранним наблюдениям о действии эмульсина на молочный сахар, который, с моей точки зрения, также является галактозидом и который, как я теперь считаю, принадлежит β-ряду, так как на α-метилгалактозид фермент совершенно не действует.

Однако особенно интересным мне кажется тот факт, что эмульсин не ограничивает свое действие производными виноградного сахара, а также хорошо подходит и для взаимодействия с галактозой. В этом отношении он превосходит как мальтазу [3], так и лактазу и приближается к микроорганизмам, например к пивным дрожжам, которые также сбраживают три альдозы различной конфигурации: виноградный сахар, *d*-маннозу и *d*-галактозу. Чтобы довести это сравнение до конца, было бы очень желательно открыть второй метил-*d*-маннозид. Возможно, он, в отличие от уже известного соединения [4], также легко расщепляется эмульсином.

---

[1] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 2985, 3479.

[2] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 1155.

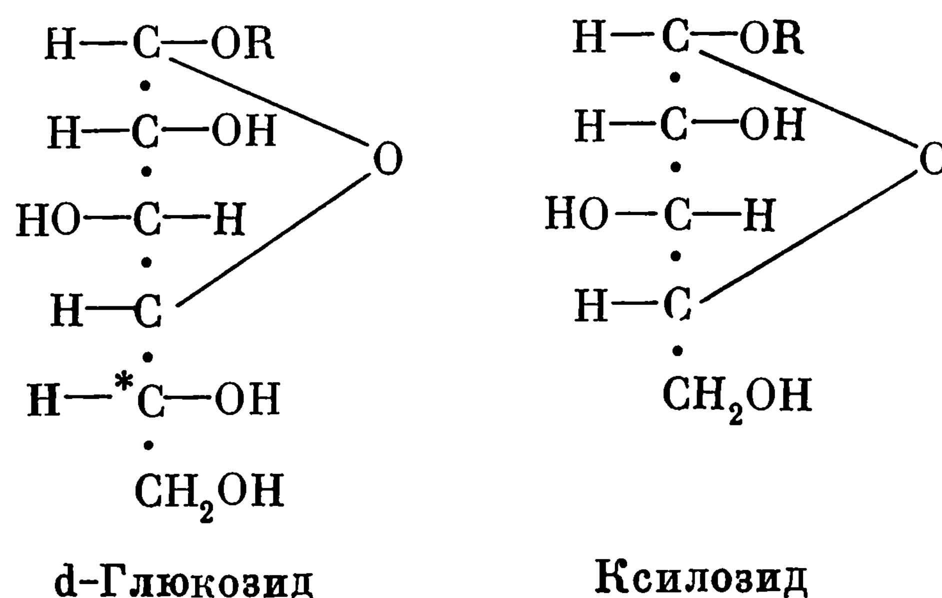
[3] Открытый в 1883 г. фермент, который содержится в Aspergillus niger и действует на мальтозу, Э. Буркло в 1893 г. (Bull. société mycolog. Fr., 9, 230) предложил называть мальтазой. Это наименование, несомненно, лучше, чем слово глюказа, которое использовалось в течение нескольких лет для фермента, обнаруженного Кюизинье в кукурузе. Поэтому я посчитал правильным принять его, даже несмотря на опасность возникновения вследствие этого некоторой путаницы.

Различные мальтазы, которые, несомненно, существуют, следовало бы называть по их происхождению: кукурузная мальтаза, дрожжевая и т. д.

[4] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 3482. Только при очень длительном воздействии эмульсина можно доказать, что происходит слабый гидролиз.

Совершенно индифферентными к эмульсину и дрожжевому экстракту оказались, в соответствии с более ранними наблюдениями, метильные производные глюкогептозы, рамнозы, арабинозы и ксилозы [5].

Что касается ксилозидов, то здесь эти различия были бы не заметны, так как их конфигурация очень сходна с конфигурацией *d*-глюкозидов, как это явствует из следующих формул:



d-Глюкозид **Ксилозид**

Если, несмотря на это, на оба метилксилозида не действует ни дрожжевой фермент, ни эмульсин, то отсюда мы должны сделать вывод: общая конфигурация *d*-глюкозидов в значительной мере обусловлена четвертым отмеченным звездочкой (*) асимметрическим атомом углерода.

Благодаря имеющимся в настоящее время данным, возросла вероятность также и того, что при изучении действия на кетозиды ферментов будут обнаружены такие же различия, как и в случае альдозидов. В отличие от метилсорбозида, который устойчив как к дрожжевому экстракту, так и к эмульсину, полученное таким же образом производное фруктозы, которое пока не смогли кристаллизовать и проанализировать, расщепляется дрожжевым экстрактом в достаточном количестве. Причину этого я также вижу в сходстве конфигураций фруктозы и глюкозы, которое давно известно и которое проявляется также и в том, что дрожжи действуют на них одинаково. С другой стороны, зависимость действия ферментов от конфигурации молекул ограничивается структурой этих же молекул. Так, например, продукты, которые я считаю глюкозоэтилмеркапталем [6] и глюкозодиметилацеталем [7], гидролизующиеся аналогично глюкозидам разбавленными щелочами, абсолютно устойчивы к действию эмульсина и дрожжевого экстракта.

Что касается полисахаридов, то здесь вопрос о структуре и конфигурации выглядит намного сложнее, чем в случае глюкозидов. Однако именно из-за того, что химических методов для его решения еще нет, можно считать использование действия ферментов желательным вспомогательным методом и для чисто химических исследований. Ибо они, очевидно, являются спе-

---

[5] Ber. chem. Ges., 1895, **28**, 1156 и далее.
[6] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 673.
[7] Ber. chem. Ges., 1895, 28, 1146.

цифическими реагентами на определенные группы атомов в структурно-химическом и стереохимическом смысле.

Мы уже имеем различные ферменты для трех самых известных дисахаридов: тростниковый сахар — инвертин; мальтоза — мальтаза; молочный сахар — лактаза или эмульсин..

Другие три дисахарида — обнаруженную мною изомальтозу [8], мелибиозу, открытую Шайблером и Миттельмайером, и туранозу, которую первым наблюдал Алехин,— пока настолько трудно получить в чистом состоянии, что надежных данных о действии на них ферментов нет. Зато я смог проверить действие дрожжевого фермента и диастазы на седьмой дисахарид — трегалозу, молекулярная формула которой теперь точно определена Макенном [9], использовав препарат, который мне любезно предоставил К. Шайблер. В то время как этот дисахарид, согласно Буркло, устойчив к инвертину, по моим данным, он медленно расщепляется непосредственно дрожжами. При выдерживании одной части трегалозы с пятью частями сухих чистых дрожжей Frohberg и десятью частями воды, которая содержала 0,2% тимола, в течение 40 ч при 33° образовалось 20% восстановленного сахара. Зато водный экстракт тех же дрожжей, который содержал инвертин и мальтазу, не вызывает в течение 40 ч заметного расщепления. Кроме того, я обнаружил, что трегалоза гидролизуется диастазой. Последняя была получена из зеленого солода методом Линтнера [10]. Когда одну часть трегалозы растворили в десяти частях воды и нагрели с 0,5 части диастаза 45 ч до 35°, половина дисахарида превратилась в виноградный сахар (доказано с помощью озазоновых проб и определено посредством Фелинговой жидкости). Немного слабее цействует препарат диастазы, который был получен от Э. Мерка из Дармштадта и также приготовлен из солода.

Несколько лет тому назад Буркло [11] наблюдал у Aspergillus niger фермент, расщепляющий трегалозу, который он назвал трегалазой. Вышеописанные наблюдения делают вопрос о существовании трегалазы снова спорным, так как давно известно, что Aspergillus niger также содержит диастатический фермент, который осахаривает крахмал, и что, вероятно, он одновременно может вызывать расщепление трегалозы. Этим я ни в коем случае не хочу сказать, что диастазы из Aspergillus niger и из солода идентичны, так как теперь благодаря многочисленным примерам известно, насколько рискованно из сходства химического воздействия делать выводы о тождественности ферментов. Кроме того, Буркло обнаружил, что его трегалаза уже при 64° не действует. Я, напротив, считаю довольно вероятным, что все подобные ферменты, которые по своему химическому действию одинаковы, содержат очень сходную группу атомов. Это воззрение не противоречит тому, что действие одного фермента распространяется дальше, чем других. Так, напри-

---

[8] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3687. Ср. также: *Scheibler*, *Mittelmeier*.— Ber. chem. Ges., 1891, **24**, 301.
[9] C. r. Acad. sci., 1891, **112**, 347.
[10] J. prakt. Chem., 1886, **34**, 378.
[11] C. r. Acad. sci., 1893, 116, 826; Bull. soc. mycol. France, 1893, 9, 189.

мер, эмульсин расщепляет, в отличие от лактазы, не только молочный сахар, но и β-глюкозиды. Далее, солодовая диастаза расщепляет не только крахмал и гликоген, но и трегалозу, в то время как птиалин (диастаза) слюны, хотя и действует на первые два углевода, но, согласно Буркло [12], оставляет трегалозу неизменной. Чем обусловлены эти различия — пока остается загадкой. Возможно, что эмульсин и аналогичные вещества являются смесями различных ферментов, как это уже давно принято относительно диастазы. Однако можно представить, что одна и та же молекула вызывает различное ферментативное действие, вступая в реакцию в одном случае с той, в другом случае с иной группой атомов. Наконец, еще допустимо, что определяющая группа атомов в одном ферменте обладает, благодаря небольшим различиям в конфигурации, большей эффективностью воздействия, чем та же группа в сходных ферментах. К сожалению, мы сейчас не в состоянии проверить экспериментально эти предположения.

ФЕРМЕНТЫ ПИВНЫХ ДРОЖЖЕЙ

Вопреки господствующему мнению, по которому мальтоза сбраживается непосредственно дрожжами, я некоторое время тому назад получил доказательство того, что дрожжи и этот сахар расщепляют с помощью фермента, для которого я предложил название дрожжевая глюказа (дрожжевая мальтаза). Ее можно экстрагировать из сухих дрожжей, однако в свежих грибках мальтаза сохраняется лучше. Это, пожалуй, и является причиной того, что некоторые наблюдатели, которые ранее занимались изучением воздействия дрожжевого экстракта на мальтозу, получали отрицательные результаты. Только К. Линтнеру [13] посчастливилось, что я все-таки считаю нужным признать, получить из сухих дрожжей экстракт, который превращал мальтозу в виноградный сахар. Однако он описал свои наблюдения лишь в двух словах и больше не возвращался к данному объекту. Очевидно, поэтому его сообщение не нашло признания в кругах зимохимиков [2*], и я сам в начале моих опытов встречался только с догмой о прямом сбраживании мальтозы. Только недавно мне стало известно, что Буркло [14] уже в 1886 г. в обстоятельной работе «Recherches sur les propriétés physiologiques du maltose» выступил с противоположным утверждением, однако, по-моему, не дав достаточных доказательств. Он не смог вызвать гидролиз мальтозы, используя экстракт сухих дрожжей. Также отрицательными были результаты его исследований, когда дрожжи с добавлением хлороформа экстрагировались водой. Зато он наблюдал, что при настаивании в течение трех — восьми дней происходило уменьшение правого вращения, откуда он и заключил о расщеплении мальтозы.

Однако эффект был очень слабым, поэтому он повторил опыт, добавив (не объясняя на каком основании) плодовый сахар, и в этих условиях он

---

[12] Bull. Soc. mycol. France, 1893, 9, 195.
[13] Z. ges. Brauwesen, 1892, 106.
[14] J. anat. et physiol., 1886, 180, 200 и далее.

хотел, исходя из изменения вращения и восстановительной способности раствора, сделать вывод о значительно более сильном гидролизе мальтозы. Присутствие плодового сахара якобы способствует тому, что расщепляющий мальтозу фермент переходит в раствор и продолжает действовать и после удаления дрожжей. Затем из этих наблюдений он заключает, что дрожжи не содержат гидролизующего фермента в готовом виде, а образуют его только тогда, когда вступают в контакт с мальтозой. Данные Буркло относительно водного экстракта сухих дрожжей находятся в полном противоречии с моими наблюдениями, и остальные результаты его опытов также являются настолько странными (особенно это касается утверждаемого им действия фруктозы), что приходится очень сомневаться в правильности его выводов, так как наличие виноградного сахара во всех этих опытах определялось принятым ранее косвенным путем: посредством наблюдения вращения и восстановительной способности раствора.

На самом деле те явления, которые происходят, если дрожжи остаются в контакте с раствором мальтозы в присутствии хлороформа, очень запутаны. Если дрожжи были сухие, то гидролиз идет легко. В этих условиях фермент как раз и растворяется, в чем я убедился, проведя особый опыт с насыщенной хлороформом водой.

Однако из сырых неповрежденных дрожжей фермент, как я показал ранее, не вымывается водой, наоборот, я наблюдал, что подобные дрожжи сами в состоянии в присутствии хлороформа расщеплять α-метилглюкозид в достаточном количестве. Я полагал, что обнаружил при таких же условиях гидролиз мальтозы, которая во всех других опытах ведет себя совершенно так же, как α-метилглюкозид [15].

Опыты с мальтозой недавно были повторены Моррисом [16]. В случае высушенных или механически размельченных дрожжей он подтвердил мои результаты. Зато он обнаружил, что совершенно чистые дрожжи Frohberg при наличии хлороформа не изменяют мальтозу.

Чтобы объяснить это противоречие в наблюдениях и одновременно окончательно решить вопрос, содержится ли мальтаза уже в свежих дрожжах, я провел довольно большое число опытов над тем же объектом, причем дрожжи и анестезирующие вещества варьировались. Варьирование количества хлороформа показало, что имеет значение не только степень влажности дрожжей, но также и их возраст и количество наркотических средств, и, что, наконец, именно здесь проявляются различия между α-метилглюкозидом и мальтозой. Обычно применяли 10%-ный раствор α-метилглюкозида или мальтозы; к 10 см^3 раствора добавляли 0,5 г прессованных дрожжей, количество хлороформа варьировалось от 0,06 до 0,25 г, а длительность воздействия от 20 до 72 ч. Температура 33°. При применении свежих промышленных дрожжей Берлинской учебной пивоварни (типа Frohberg), приготовленных из чистой культуры и использованных только один или два раза, выжатых и высушенных, всегда происходил гидролиз α-метилглюкозида. Правда, когда

[15] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 3479.
[16] Proc. Chem. Soc., 1895, 46.

	Дрожжи Frohberg		Дрожжи Saaz	
	α-метилглюкозид	мальтоза	α-метилглюкозид	мальтоза
Хлороформ Вода полностью насыщена хлороформом	Нет разложения	Нет доказуемого разложения	25% разложено	Нет доказуемого разложения
Тимол, 0,2% воды	50% разложено	Разложение 0,16 г глюкозазона	60% разложено	Разложение 0,15 г глюкозазона
Толуол, 3% воды	40% разложено	Разложение 0,12 г глюкозазона	65% разложено	Разложение 0,30 г глюкозазона
Эфир Вода была насыщена эфиром наполовину	20% разложено	Нет доказуемого разложения	—	—
Эфир Насыщенный водный раствор, но сосуд (пробирка) открытый, чтобы эфир мог испаряться	45% разложено	Разложение 0,28 г глюкозазона	45% разложено	Разложение 0,32 г глюкозазона

применялась максимальная доза хлороформа и сосуд для предотвращения испарения закрывали герметически, разлагалось только 4—5% сахара. Однако гидролиз значительно увеличивался, когда количество наркотических средств составляло приблизительно 0,07 г (насыщенный раствор) или когда сосуд, как и в более ранних опытах, оставляли открытым, так чтобы мог испариться избыток хлороформа. При многодневном воздействии наблюдалось повторное сильное расщепление α-метилглюкозида — до 40%, что подтверждает мои более ранние наблюдения. В какой степени избыток хлороформа препятствует гидролизу, я сказать не могу.

Значительно менее надежные результаты получены при исследовании мальтозы. В большинстве случаев фенилгидразиновые пробы показывали, что гидролиз не происходил, и только редко, когда применяли небольшое количество хлороформа, в растворе содержалось небольшое количество глюкозазона. Вероятно, при проведении более ранних опытов с мальтозой произошла ошибка в оценке качества дрожжей.

Наконец, я проверил еще две чистые культуры дрожжей типа Frohberg и Saaz, которые были выращены в пастеровских колбах на пивном сусле и которыми я обязан любезности доктора П. Линднера. Культуры применяли через 10 дней после затравления, и поэтому их можно было считать совершенно чистыми. Дрожжи были отделены от сусла посредством осаждения и многократного промывания чистой водой, затем их полчаса хранили на пористой глине во влажном помещении и сразу же добавляли в проверяемую жидкость.

Как следует из данных первого опыта (см. таблицу), дрожжи обоих видов

не оказывают никакого заметного действия на мальтозу в водном растворе, насыщенном хлороформом, а вид Frohberg оставляет неизменным α-метилглюкозид, в то время как дрожжи Saar вызывают его значительное расщепление.

Для таких совершенно свежих чистых культур в отношении мальтозы полностью справедливо утверждение Морриса. Но, с другой стороны, его наблюдения не полны, как и мои ранние опыты. Действие дрожжей на мальтозу и α-метилглюкозид определяется не только их влажностью, на него сильно влияет концентрация хлороформа. Это доказывают опыты, где вместо хлороформа были использованы другие наркотические средства, например тимол, толуол, эфир, и где также, несмотря на одинаковое качество дрожжей, как глюкозид, так и мальтоза расщепляются в достаточных количествах. Во всех опытах, приведенных в таблице, растворяли 1 г α-метилглюкозида или мальтозы в 10 см³ воды, в которую для предотвращения брожения уже были добавлены определенные средства. Затем добавляли 0,5 г влажных дрожжей. Сосуды (пробирки), за исключением последнего случая, где специально было сделано наоборот, запаивали и после тщательного встряхивания оставляли лежать в термостате в течение 40 ч при 33°. Расщепление метилглюкозида было определено посредством титрования Фелинговой жидкостью, для доказательства наличия мальтозы были использованы озазоновые пробы. Чтобы приблизительно определить количество, озазон, полученный из одной аликвотной части, был взвешен и отнесен ко всему раствору. Мне кажется целесообразным описать этот метод подробно, чтобы предотвратить всякие ошибки.

Жидкость, из которой дрожжи отфильтрованы, нужно сначала нагревать в течение 5—10 мин в водяной бане до выпадения в осадок попавших в раствор белковых веществ, при этом оказалась полезной добавка приблизительно 10% кристаллического ацетата натрия, так как благодаря этому она становится прозрачнее. После охлаждения жидкость фильтруется. Если у нас, как в данном случае, приблизительно 10%-ные растворы сахара, то достаточно 5 см³ для озазоновой пробы. Растворы разбавляют таким же объемом воды, добавляют 1 г чистого фенилгидразина, 1 г 50%-ной уксусной кислоты и нагревают 1 ч 20 мин в водяной бане, лучше всего в пробирке или в колбе. Если при этом заметно испарение жидкости, что, впрочем, легко можно устранить, приделав воздушный холодильник, то необходимо в конце добавить воды до первоначального объема. Если жидкость содержит 1% виноградного сахара или больше, что в опытах соответствовало приблизительно 10% использованной мальтозы, то уже в тепле происходит отделение глюкозазона, при охлаждении мальтозазон также сразу выпадает в осадок. После одночасового настаивания при комнатной температуре смесь озазонов фильтруют, промывают холодной водой, отделяют от фильтра и тщательно кипятят с 50 см³ воды, т. е. количеством воды по меньшей мере в 100 раз большим, чем весь осадок. Кипящую жидкость фильтруют, осадок промывают холодной водой, сушат при 100°, и осадок отстоявшегося глюкозазона взвешивают. Затем его кристаллизуют, используя разбавленный спирт, и проверяют температуру плавления.

Фенилгидразин, применяемый для подобных опытов, должен полностью растворяться в десятикратном количестве 2%-ной уксусной кислоты, а так как покупной препарат не отвечает этим условиям и раствор остается сильно замутненным, то его нужно очистить, используя повторную кристаллизацию из эфира и дистилляцию в вакууме. Хранить основание можно только в герметически закрытых сосудах. Количество образовавшегося глюкозазона, согласно моему опыту, является только неполной мерой количества виноградного сахара. Количественное протекание процесса образования озазона зависит от концентрации жидкости, от количества фенилгидразина и от наличия других сахаров.

Зато образование озазона, как количественную пробу на виноградный сахар при наличии восстанавливающихся полисахаридов, несомненно, следует предпочесть всем другим методам.

Описанные выше опыты отчетливо показывают, что фермент, расщепляющий мальтозу, или соответственно α-метилглюкозид, образуется не только при сушке дрожжей. Поскольку его можно получить, используя действия тимола, толуола или эфира, следует предположить, что он уже содержится в нормальных дрожжах. Таким образом, в результате сушки фермент можно будет экстрагировать водой.

Пока дрожжи совершенно свежие и влажные, гидролиз идет только внутри клетки, так как мальтаза, при наличии вышеупомянутых наркотических средств, не переходит в раствор.

Исключая различное действие на мальтозу и α-метилглюкозид дрожжей, обработанных хлороформом, чему я не придаю большого значения, так как это явление слишком сложное, реакции этих двух веществ с дрожжевыми ферментами полностью совпадают. Поэтому до сих пор я придерживался того мнения, что гидролиз этих сахаров обусловлен действием одного фермента — дрожжевой мальтазы. Я и теперь еще считаю это возможным. Однако я настойчиво подчеркиваю, что доказательств нет и едва ли они могут быть получены до тех пор, пока мы не будем в состоянии охарактеризовать фермент как единый химический индивид.

Во всяком случае, имеются другие вещества, расщепляющие мальтозу, которые не изменяют α-метилглюкозид. Сюда относится мальтаза крови, так как, судя по опытам, которые я провел совместно с Нибелем и которые подробнее должны быть описаны позднее, сыворотка крови лошадей и коров на глюкозид не действует, в то же время мальтоза, как известно, легко ею расщепляется.

В этих исследованиях мне опять помогал доктор Релёндер, за что я выражаю ему мою глубокую признательность.

ИССЛЕДОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ, ПОЛИПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ, ПОЛИПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ*

Поскольку белковые вещества в той или иной степени принимают участие во всех химических процессах, протекающих в живом организме, выяснение их структуры и превращений должно иметь важнейшее значение для биологической химии. Неудивительно поэтому, что физиологи все в большей мере и с несомненным успехом посвящают себя изучению этих веществ, от которого химики вот уже на протяжении целого поколения почти полностью отошли, сочтя для себя более целесообразным заняться разработкой методов синтеза или изучением более простых природных соединений. Несмотря на это, посвященные никогда не сомневались в том, что в итоге органическая химия снова обратится к проблеме белков, которая стояла у самых ее истоков. Расхождения во мнениях касались лишь определения того времени, когда взаимодействие биологии и химии даст свои плоды.

Если осторожные специалисты высказывали опасения, что рациональная разработка этого класса соединений ввиду их чрезвычайной сложности и весьма неудобных физических свойств ныне встретит непреодолимые трудности, то оптимистически настроенные исследователи, к каковым я причисляю и себя, считали, что следует по крайней мере попытаться начать осаду этой неприступной крепости, воспользовавшись всеми современными средствами, так как только риск может позволить нам расширить границы возможностей имеющихся в нашем распоряжении методов. Мы не можем запретить трезвому критику ставить под сомнение надежды на успех при сопоставлении накопленных данных с теми целями, которые предстоит достичь.

Физиологической химии удалось многое сделать для распознания, выявления, выделения и определения биологических характеристик многочисленных природных белков. Нам известно несколько дюжин четко очерченных соединений этого класса, которые распределены по группам в соответствии с растворимостью и условиями выпадения в осадок, и некоторые из них могут быть получены в кристаллическом виде. Мы знаем, далее, что отдельные представители этого класса являются носителями различных биологических функций. Мы знаем, наконец, что все эти соединения подвергаются характерному расщеплению под действием определенных ферментов.

Вместе с тем наши сведения об их химическом составе весьма скудны. Если отбросить данные элементарного анализа, то придется довольствовать-

ся главным образом результатами гидролиза, который может осуществляться, с одной стороны, под действием кислот или щелочей, с другой — под действием пищеварительных ферментов. При гидролизе кроме аммиака из всех белков образуются альбумозы, пептоны и в конце концов аминокислоты. Однако о природе первых двух продуктов расщепления мы едва ли знаем больше, чем о самих белках. Тем более успешным является изучение аминокислот; для многих из них не только установлена структура, но и разработаны методы синтеза. Поэтому дальнейшие химические исследования должны базироваться на этой основе и иметь целью выяснение структуры, искусственное получение пептонов, альбумоз и белков.

Именно это убеждение побудило меня, когда я шесть лет назад решил заняться изучением белков, начать с аминокислот, чтобы в результате подробного их изучения выработать новую точку зрения на их более сложные производные и создать новые методы для изучения последних.

Успех не обманул моих надежд. Сначала мне удалось, воспользовавшись сложными эфирами, найти новый метод разделения моноаминокислот, который оказался весьма эффективным при изучении гидролиза белков и не только облегчил получение известных аминокислот, но и позволил найти новые члены этого класса.

Еще более важными представляются мне найденные на этом же пути методы превращения аминокислот в их ангидриды, которые я назвал собирательным именем «полипептиды». Высшие члены этого синтетического класса соединений по своим внешним свойствам, некоторым цветным реакциям, по отношению к кислотам, щелочам и ферментам настолько сходны с природными пептонами, что их можно считать ближайшими родственниками последних, а их получение рассматривать как начало синтеза природных пептонов и альбумоз [2*].

Поскольку отдаленные последствия этих наблюдений еще долго будут занимать умы исследователей, а также и потому, что этот экспериментальный материал уже сейчас достиг значительного объема, мне представляется целесообразным дать для ориентировки краткий обзор, охватывающий все публикации по этому вопросу до конца 1905 г. Я ограничусь при этом своими собственными исследованиями и тесно связанными с ними работами этого института [3*], коснувшись исследований других авторов лишь в том случае, если они представятся мне особенно важными или исторически интересными.

АМИНОКИСЛОТЫ

Считая, что история этого класса соединений известна, я упомяну лишь о том, что к началу моих исследований нам были знакомы девять моноаминокислот, три диаминокислоты и серосодержащий цистин как продукты расщепления белка.

Синтез моноаминокислот

Был выполнен синтез 8 моноаминокислот: гликоколла, аланина, α-аминовалериановой кислоты, лейцина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, фенилаланина и тирозина, в общем и целом речь идет о рацемических соединениях.

Из методов, которые были для этого использованы и приводятся в учебниках органической химии, особенно выделяются два, получившие наиболее широкое практическое применение: во-первых, обменное взаимодействие между аммиаком и α-галоидированными жирными кислотами и, во-вторых, предложенный Штрекером циангидринный метод, т. е. соединение альдегида с синильной кислотой и аммиаком с последующим омылением полученного производного.

Я неоднократно использовал оба эти метода для получения известных и новых аминокислот и усовершенствовал первый из них, предложив новый метод получения необходимых для него α-галоидированных жирных кислот. Это усовершенствование состоит в бромировании моноалкилмалоновой кислоты с общей формулой $R—C(COOH)_2$ с последующим превращением путем нагревания образовавшегося при этом почти количественного продукта — $R — CBr (COOH)_2$ — в бромзамещенную жирную кислоту. Таким способом можно, например, превратить с хорошим выходом изобутилмалоновую кислоту в лейцин [1]. Этот метод имеет практическое значение для получения фенилаланина [2], что, на мой взгляд, значительно проще, чем синтез Эрленмейера.

С его помощью была открыта до тех пор неизвестная γ-фенил-α-аминомасляная кислота [1], я могу его рекомендовать для всех тех случаев, когда легко получить соответствующую малоновую кислоту. Об использовании этого метода для синтеза диаминокислот будет сказано ниже.

Расщепление на оптические изомеры

Все аминокислоты, получаемые из белков, за исключением гликоколла, содержат асимметрический атом углерода и потому встречаются в природе в виде оптически активных соединений.

При синтезе, например, получаются рацемические формы, и для того чтобы получить из них оптически активные компоненты, необходимы особые методы. Эту задачу удалось выполнить лишь в отдельных случаях и прежде всего — аспарагиновой кислоты, так как ее амид, аспарагин, можно расщепить на оптические антиподы простой кристаллизацией рацемической формы из воды.

Несовершенными оказались результаты, которые пытались достичь Э. Шульце и Босхард [3] в случае рацемического лейцина и рацемической

---

[1] *Fischer E., Schmitz W.*— Ber. chem. Ges., 1906, 39, 351
[2] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3062.
[3] Z. physiol. Chem., 1886, **10**, 138.

аспарагиновой кислоты, а Энгель — для рацемической аспарагиновой кислоты; им удалось получить путем частичного сбраживания лишь оптические антиподы встречающихся в природе аминокислот.

Поэтому я разработал новый метод расщепления аминокислот, основанный на соединении их бензоильных производных, которые представляют собой сильные кислоты, с оптически активными основаниями и последующем разделении обеих изомерных солей путем кристаллизации. Путем гидролиза активных бензоильных соединений получают соответствующие активные аминокислоты.

Таким способом мне удалось добиться расщепления на оптические компоненты аланина [4], α-аминомасляной кислоты [5], лейцина [6], α-амино — n-капроновой кислоты [7], фенилаланина [8], тирозина [9], аспарагиновой кислоты [10], глутаминовой кислоты [11] и, следовательно, осуществить синтез природных оптически активных форм.

Для той же цели можно использовать вместо бензольных соединений другие ациальные производные, например формильные соединения [12], которые имеют еще то преимущество, что их быстрее и легче снова превратить в аминокислоты, и, следовательно, при этом уменьшается опасность рацемизации.

Синтез диаминокислот

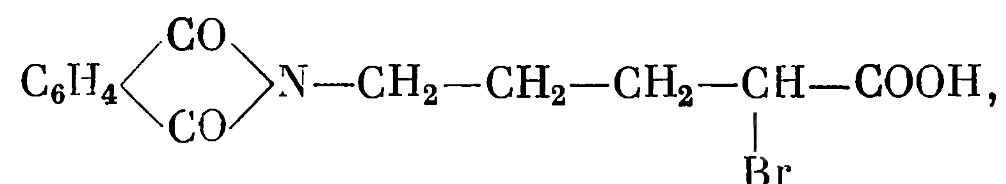
Эти соединения, в отличие от моноаминокислот, значительно менее доступны для искусственного получения. Однако из этого ряда сравнительно легко удалось получить первое соединение — диаминопропионовую кислоту, из α,β-дибромпропионовой кислоты и аммиака [13]; вместе с тем не существовало методов получения гомологичных веществ, в которых аминогруппы находились бы на более далеком расстоянии друг от друга. Даже когда появились соответствующие бромированные соединения, превращение их в диаминокислоты не удавалось, как это показали наблюдения Вильштеттера, который, воздействуя на α,δ-дибромвалериановую кислоту аммиаком, получил вместо ожидаемой диаминокислоты-α-пирролидинкарбоновую кислоту [14].

Я получил [15] лучшие результаты, модифицировав прекрасно разработанный синтез, который провел С. Габриэль с помощью фталимида. В качестве исходного продукта для синтеза α,δ-диаминовалерьяновой кислоты послужил описанный Габриэлем фталимидопропиловый эфир малоновой кислоты.

---

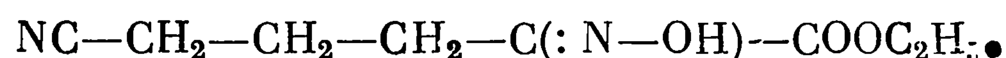
[4] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2454.
[5] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2390.
[6] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2370.
[7] *Fischer E.*, *Hagenbach R.* Ber. chem. Ges., 1904, **34**, 3764.
[8] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2383.
[9] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 3638.
[10] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2460.
[11] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2464.
[12] *Fischer E.*, *Warburg O.*— Ber. chem. Ges., 1905, 38, 3997.
[13] *Klebs.*— Z. physiol. Chem., 1894, 19, 301.
[14] Ber. chem. Ges., 1900, 33. 1160.
[15] Ber. chem., Ges., 1901, **34**, 454.

Малоновая группа легко воспринимает атом брома. Путем омыления и отщепления угольной кислоты получают затем фталимидобромвалерьяновую кислоту



из которой аминированием с последующим отщеплением фталильной группы образуется в конце концов α,δ-диаминовалериановая кислота. Последнюю можно рассматривать как рацемическую форму природного орнитина, так как она дает бензоильное производное, которое отличается от открытой Яффе орнитуровой кислоты лишь отсутствием оптической активности. К сожалению, из-за недостатка материала мне не удалось реализовать возникшую в связи с этим идею расщепления на оптические компоненты синтетического бензоильного соединения; однако это сделал с успехом [16] несколько лет спустя Соренсен [4*]. Следовательно, можно считать полностью осуществленным синтез природного орнитина, а также и природного аргинина, так как последний образуется, под данным Э. Шульце и Винтерштейна [17], путем присоединения цианамида к орнитину.

Таким же способом, как и α,δ-диаминовалериановую кислоту, я получил из фталимидоэтилового эфира малоновой кислоты α,γ-диаминомасляную кислоту [18], и можно с большой уверенностью предсказать, что полученный Габриэль и Маас фталимидобутиловый эфир малоновой кислоты при аналогичной обработке даст α,ε-диаминокапроновую кислоту (неактивный лизин). Такую попытку я не предпринимал, так как мне вместе с Ф. Вейгертом [19] удалось найти значительно более удобный метод синтеза этой диаминокислоты. Он основан на обменном взаимодействии полученного Бланком по методу Габриэля γ-цианпропилового эфира малоновой кислоты $NC—CH_2—CH_2—CH_2—CH(COOC_2H_5)_2$, с азотной кислотой. При этом удаляется один карбоксэтил и образуется этиловый эфир α-оксимидо-δ-цианвалериановой кислоты:



При восстановлении этого соединения спиртом и натрием сравнительно легко образуется α,ε-диаминокапроновая кислота $H_2N—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2CH(NH_2)—COOH$, которая оказалась идентичной рацемизированному лизину.

Для синтеза природного активного лизина остается лишь подвергнуть расщеплению рацемическое соединение, что, несомненно, можно сделать применяя мой метод и используя бензоильное или формильное соединение.

---

[16] Compt. rend. trav. Laborat. Carlsberg. VI.
[17] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 3191.
[18] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 2900.
[19] Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3772.

Через несколько лет после моей публикации С. П. Л. Сёренсен [20] описал новый синтез орнитина и лизина, весьма сходный с моим. Сначала он вводит в эфир малоновой кислоты фталимидогруппу, затем воздействует на полученное соединение натрий-алкилом и γ-бромпропилфталимидом или γ-хлорбутиронитрилом с последующим восстановлением спиртом и натрием. Путем дальнейшего отщепления эфирных групп, фталильных групп и одного карбоксила он получает в итоге диаминокислоту. Для получения неактивного орнитина этот метод так же подходит, как и мой. Для получения же неактивного лизина он не столь пригоден, так как выход оставляет желать лучшего, и потому здесь, несомненно, следует предпочесть метод, предложенный мной и Вейгертом как более удобный и более дешевый. Мы получали этим методом достаточно большие количества неактивного пикрата лизина (свыше 100 г) и впоследствии использовали этот материал для синтеза лизиллизина и лизинангидрида [21].

Третий новый метод получения диаминокислот основан на обменном взаимодействии аммиака с двойными ненасыщенными кислотами. Так, из сорбиновой кислоты при нагревании с насыщенным водным раствором аммиака до 150° образуется новая диаминокапроновая кислота [22], которая является изомером неактивного лизина, но структура которой еще точно не установлена. Она может переходить при высокой температуре в ангидрид аминогексеновой кислоты C_6H_9ON, теряя при этом аммиак и воду.

Таким же способом из β-винилакриловой кислоты образуется новая диаминовалериановая кислота [23], которая точно так же, но не с такой легкостью, превращается при перегонке в ангидрид аминопентеновой кислоты.

Синтез оксиаминокислот

После того как было выяснено, что открытый Крамером [24] серин является постоянным продуктом расщепления белка [25], а также после обнаружения при гидролизе белка других оксиаминокислот, таких, например, как оксипирролидинкарбоновая кислота [26], сразу же возникла идея осуществить синтез этих продуктов, поскольку те методы, которые использовались для искусственного получения тирозина, не годились для алифатических соединений. Одновременно возникла необходимость проведения нового исследования структуры серина и его связи с искусственно полученным изосерином.

Эта задача была решена опытами, проведенными мной совместно с Г. Лейксом, которые описаны в статье «Синтез серина, *l*-глюкозаминокислоты и других оксиаминокислот» [27].

---

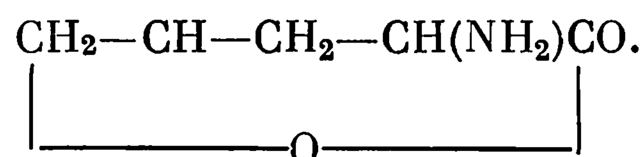
[20] Compt. rend. trav. Laborat. Carlsberg, VI.
[21] Ber. chem. Ges., 1905, 38, 4181.
[22] *Fischer E.*, *Schlotterbeck F.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2357.
[23] *Fischer E.*, *Raske K.*— Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 3607.
[24] J. prakt. Chem., 1865, [1], 96, 76.
[25] Z. physiol. Chem., 1902, **35**, 222; 1902, **36**, 473; 1903, **39**, 156.
[26] Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 2660.
[27] Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3787.

Нам удалось применить к оксиальдегиду метод Штрекера. Из гликолальдегида был получен серин. В качестве промежуточного продукта при этом по всей видимости, образуется аминоциангидрин, $CH_2(OH)—CH(NH_2)—CN$, который, однако, не был выделен. На основании этого первого синтеза для серина была предложена следующая, применявшаяся ранее, но не подтвержденная, структурная формула $CH_2(OH)—CH(NH_2)—COOH$, правильность которой была, кроме того, доказана восстановлением серина под действием иодистого водорода в α-аланин. Поскольку при аналогичном восстановлении изосерина был получен β-аланин, структура изосерина оказалась установленной.

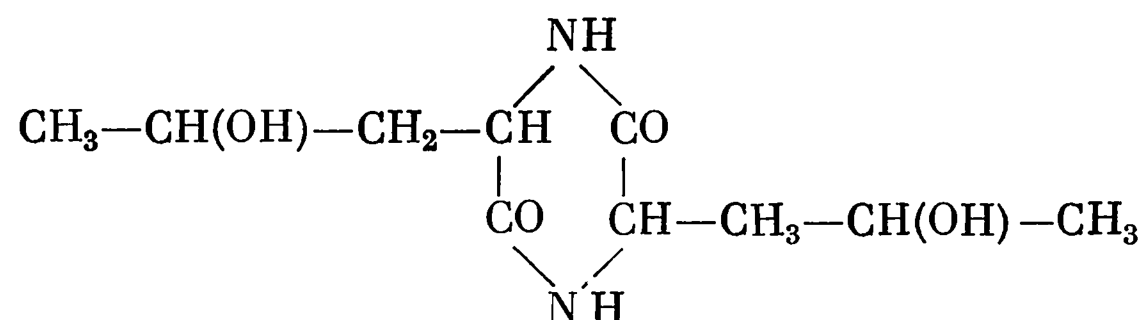
Несколько позже Э. Эрленмейер описал другой синтез серина [28], из которого следует такой же вывод относительно его структуры.

В самое последнее время Г. Лейкс и В. Гейгер осуществили третий еще не опубликованный синтез, который фактически представляет собой модификацию первого и, в противоположность обоим первым методам, может быть рекомендован для практического получения серина.

Альдоль значительно легче гликольальдегида превращается в условиях циангидринового метода в соответствующую α-амино-γ-оксивалерьяновую кислоту, $CH_3—CH(OH)—CH_2—CH(NH_2)—CO_2H$; эта кислота, как и обычные γ-оксикислоты, отличается склонностью к образованию ангидрида: уже при обработке спиртом и соляной кислотой она превращается в хлоргидрат основания $C_5H_9O_2N$, которое мы считаем лактоном:



Последний способен к удивительно быстрой полимеризации; уже при обычной температуре он превращается в твердое вещество, имеющее тот же эмпирический состав, но удвоенный молекулярный вес и, как мы полагаем, представляющее собой дикетопиперазин:



Наконец, мы смогли применить синтетические методы и к сахарам. Легче всего это удалось с галактозой, так как образующаяся при этом с хорошим выходом галагептозаминокислота $CH_2(OH)—[CH—OH]_4—CH(NH_2)—COOH$, благодаря слабой растворимости в воде, может быть легко выделена.

Несравненно интересным, однако, был результат с *l*- и *d*-арабинозой, так как при этом получались *l*- и *d*-глюкозаминокислоты, $CH_2(OH)—[CH—OH]_3—CH(NH_2)—COOH$, из которых *d*-соединение оказалось идентичным

[28] Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3769.

продукту окисления глюкозамина. А так как глюкозаминокислоты могут снова восстанавливаться в сахара, то таким образом мы получили возможность синтезировать столь важное в физиологическом отношении соединение, как глюкозамин, определив одновременно и его строение.

Нет никакого сомнения в том, что с помощью этого метода мы сможем получать многочисленные сходные с глюкозамином производные сахаров, и я не считаю эти опыты излишними, поскольку по всей вероятности, подобные вещества встречаются в природе весьма часто.

Совсем недавно Соренсен [29] нашел совершенно иной метод синтеза алифатических оксиаминокислот. Этот метод близок предложенному им же синтезу диаминокислот. Так, ему удалось получить из γ-бромпропил-фталимидомалонового эфира δ-окси-α-аминовалерьяновую кислоту, которая оказалась изомерной упомянутому выше полученному из альдоля соединению. К этому интересному веществу я еще вернусь.

В заключение следует упомянуть о синтезе двух оксипирролидинкарбоновых кислот, который был выполнен в этом институте Г. Лейксом [30], причем исходным материалом также послужило производное малонового эфира.

Производные аминокислот

Для разработки новых методов выделения, распознавания, очистки, разделения и конденсации аминокислот мне пришлось заняться изучением ряда производных, о получении, свойствах и использовании которых я должен сделать несколько общих замечаний.

Ацильные соединения

Лучше других изучены бензольные соединения аминокислот, центральное положение среди которых занимает гиппуровая кислота. Эту кислоту легко получить синтетическим путем, встряхивая щелочной раствор гликоколла с бензоилхлоридом. Однако в случае богатых углеродом аминокислот данный простой метод дает плохие результаты. Мне пришлось модифицировать его, заменив NaOH бикарбонатом натрия, что позволило получить хорошие результаты не только для таких обычных аминокислот, как аланин, лейцин, α-аминомасляная кислота и α-амино-*n*-капроновая кислота, но и для аспарагиновой и глутаминовой кислот [31]. Выше уже упоминалось о том, что эти бензоильные соединения применяются для расщепления рацемических аминокислот на оптические компоненты. Их можно использовать, кроме того, в отдельных случаях для изучения свойств аминокислот.

Формильные производные еще легче получить, чем бензоильные, так как они образуются с хорошим выходом при простом кипячении аминокислот с сухой муравьиной кислотой [32].

---

[29] Compt. rend. trav. Laborat. Carlsberg, VI.
[30] Ber. chem. Ges., 1905, 38, 1937.
[31] Ber. chem. Ges., 1899, 32, 2453.
[32] *Fischer E.*, *Warburg O.*— Ber. chem. Ges., 1905, 38, 3997.

Они также пригодны для расщепления на оптические компоненты, что было показано на примере формиллейцина, причем особым преимуществом этих соединений является их способность легко превращаться снова в аминокислоты под действием кислот или щелочей. В результате опасность частичной рацемизации в этом случае меньше, чем в случае бензоильных соединений.

Меньшее значение имеют ацетильные соединения. Из них известны лишь описанная впервые Краутом и Гартманом ацетуровая кислота, которую впоследствии получил Т. Курциус [5*] путем кипячения гликоколла с ангидридом уксусной кислоты [33], и полученный мной из эфира лейцина и ангидрида уксусной кислоты рацемический ацетиллейцин [34]. В отличие от формильного соединения, последний не образует хорошо кристаллизующихся солей с алкалоидами.

Еще легче, чем бензоильные производные, получаются соединения аминокислот с бензолсульфокислотой; для этого достаточно встряхивания хлорида аминокислоты с щелочным раствором сульфокислоты [35]. При этом отпадает трудность отделения бензолсульфопроизводного от одновременно образующейся бензолсульфокислоты, которая очень легко растворяется в воде. В отдельных случаях, например с лейцином или с α-аминомасляной кислотой, эти бензолсульфосоединения, благодаря своим своеобразным свойствам, могут быть использованы для изучения аминокислот.

Более важную роль для этой цели могут, однако, сыграть аналогичные производные β-нафталинсульфокислоты [36], так как они очень плохо растворимы в воде. Благодаря этому с их помощью можно выделить аминокислоты из сильно разведенных и загрязненных растворов, причем этот метод можно применять не только при работе с простыми аминокислотами, но и для оксиаминокислот, например серина и оксипролина, или для некоторых полипептидов, например глицилглицина и аланилглицина.

Этот метод и сейчас уже широко применяется физиологами для выявления аминокислот в моче и других выделениях животного организма.

Позже Зигфрид рекомендовал использовать вместо нафталинсульфокислоты 4-нитротолуол-2-сульфокислоту [37]. Я сомневаюсь, что последняя имеет особые преимущества перед нафталинсульфокислотой, но не исключаю возможность того, что в отдельных случаях, когда β-нафталинсульфопроизводные плохо кристаллизуются, подобная замена может оказаться полезной. Само собой разумеется, что из большого числа сульфокислот можно выбрать и другие.

К сожалению, во всех этих соединениях кислотный радикал очень прочно связан, так что они сильнее противостоят гидролизу, нежели бензоильные производные.

---

[33] Ber. chem. Ges., 1883, 16, 757.
[34] Ber. chem. Ges., 1901, 34, 449.
[35] Ber. chem. Ges., 1900, 33, 2380; 1901, 34, 448.
[36] *Fischer E.*, *Bergell P.*— Ber. chem. Ges., 1902, 35, 3779.
[37] Z. physiol. chem., 1904, 43, 68.

Производные фенилизоцианата

По данным Пааля [38], аминокислоты, соединяясь в щелочном растворе, с фенилизоцианатом, образуют так называемые фенилуреидокислоты. Так из гликоколла образуется, например, фенилуреидоуксусная кислота. Я получил такие соединения из многих аминокислот и уже отмечал их весьма интересные свойства [39]. Несколько позже Мунейра [40] из этого института показал, что эти соединения при выпаривании с соляной кислотой легко переходят в ангидриды, производные гидантоина, которые прекрасно кристаллизуются и имеют более отчетливую точку плавления, чем исходные уреидокислоты. К. Нейберг и А. Манассе [41] использовали для тех же целей α-нафтилизоцианатные производные.

Сложные эфиры

Поскольку в моих работах сложные эфиры сыграли особо важную роль и в дальнейшем будут очень часто упоминаться, я считаю вполне уместным дать здесь исторический обзор их обнаружения и использования.

Первые определенные сведения о солях гликоколл-метилового и этилового эфиров принадлежат фон Крауту [42], который правильно оценил природу продукта, полученного Г. фон Шиллингом в результате воздействия иодалкила и спирта на гликоколл. Исследование этих соединений оставалось весьма фрагментарным до тех пор, пока ими не занялся Т. Курциус [43]. Он показал, что эти соединения очень легко образуются в результате воздействия этилового или метилового спирта и дымящей соляной кислоты на гликоколл; он показал далее, что из прекрасно кристаллизующихся хлоргидратов воздействием окиси серебра в эфирном растворе можно получить свободные эфиры и что эти перегоняющиеся без разложения сильноосновные жидкости обладают высокой реакционной способностью. Этот автор применил тот же метод к аланину, лейцину, тирозину и аспарагиновой кислоте, но довольствовался при этом выделением хлоргидратов, которые послужили ему материалом для тщательного и весьма плодотворного изучения алифатических диазосоединений.

Курциус занимался изучением еще двух превращений этилового эфира гликоколла кроме изучения действия азотной кислоты. Одно из них происходит в водном растворе и ведет к образованию глицинового ангидрида или дикетопиперазина; второе превращение осуществляется просто при стоянии эфира и приводит к образованию так называемого биуретового основания.

Более поздние наблюдения Тафеля, Лилиенфельда, Ремана, Вейделя и Ройтнера, касающиеся солей других аминокислот, не прибавили ничего

---

[38] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 974.
[39] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2381, 2386.
[40] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2393.
[41] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 2359.
[42] Ann., 1875, **177**, 267; 1876, **182**, 172.
[43] Ber. chem. Ges., 1883, **16**, 753; 1884, **17**, 953; *Curtius, Goebel.*— J. prakt. Chem., 1888, (2), **37**, 150.

принципиально нового. Таким образом, мои собственные исследования тесно связаны с работами Курциуса.

Будучи уверенным в том, что эти вещества, благодаря их способности к перегонке, могут пригодиться для очистки и разделения аминокислот, я занялся поисками удобного метода приготовления свободных эфиров из их солей. Это удалось благодаря тому, что при низких температурах эфиры исключительно медленно взаимодействуют со щелочами. Именно поэтому, применив охлаждение, их можно выделить из концентрированных водных растворов солей, а затем экстрагировать эфиром. Этот метод, даже при таких хорошо растворимых в воде веществах, как эфиры гликоколла, аланина и аспарагиновой кислоты, лишь тогда дает хорошие результаты, когда одновременно жидкость насыщается карбонатом калия.

С помощью этого метода сравнительно легко выделяются эфиры гликоколла, аланина, аминовалерьяновой кислоты, лейцина, фенилаланина, пропила, серина, аспарагиновой и глутаминовой кислот. Потери, однако, неизбежны, так как, несмотря на низкую температуру, всегда происходит частичное омыление эфира.

Этот метод вовсе не применим для получения эфира тирозина, который, благодаря своей фенольной группе, связывается со щелочами; он не применим также для эфиров диаминокислот. В этих случаях легче всего добиться цели, используя солянокислые соли, которые не обязательно должны для этого применяться в чистом виде — вполне пригодны неочищенные «сиропы». Их растворяют в сухом метиловом или этиловом спирте, определяют в небольшой пробе содержание хлора и замещают метилатом натрия в количестве, вычисленном по хлору [44]. При осторожном выпаривании жидкости эфир остается вместе с поваренной солью и может быть отделен от нее с помощью соответствующего растворителя — эфира, уксусной кислоты, ацетона и т. п.

Для получения сложного эфира тирозина можно, кроме того, воспользоваться разложением хлоргидрата в водном растворе карбонатом калия с последующим извлечением с помощью сложного эфира уксусной кислоты.

Этим методом удалось получить в чистом виде, кроме уже известных соединений гликоколла, сложные этиловые эфиры рацемического аланина и *d*-аланина, аминомасляной кислоты, *dl*- и *l*-лейцина, α-амино-*n*-капроновой кислоты, *dl*-фенилаланина, *l*-тирозина, саркозина, аспарагиновой и глутаминовой кислот [45]. Из всех этих сложных эфиров только эфир тирозина кристаллизуется при обычной температуре. Были также выделены в чистом виде, но не подвергались анализу сложные эфиры *dl*-диаминопропионовой кислоты, *dl*-лизина, аргинина, гистидина, *dl*-изосерина и *dl*-серина [46]; они образуют хорошо растворимые жидкости, дающие сильную щелочную реакцию.

В неочищенном виде я получил, кроме того, этиловый эфир активного

---

[44] *Fischer E., Suzuki U.*— Ber. chem. Ges., 1905, 38, 4176.
[45] Ber. chem. Ges., 1901, 34, 433.
[46] Ber. chem. Ges., 1905, 38, 4173.

пролина. Не удалось этерифицировать α-амино-γ-оксивалерьяновую кислоту [47] и глюкозаминовую кислоту [48], так как воздействие спирта и соляной кислоты приводило к образованию лактонов, которые, возможно, были продуктами превращения образовавшихся на промежуточном этапе сложных эфиров.

Соли сложных эфиров с минеральными кислотами, как правило, хорошо растворимы в воде, кристаллизуются же лишь иногда, особенно из спиртового раствора. Сравнительно плохо растворимы в воде пикраты, которые поэтому могут быть в отдельных случаях использованы для выделения и идентификации. Некоторую трудность создает выраженная способность этих эфиров реагировать с водой, иногда при нагревании, причем снова образуются аминокислоты.

В отличие от аминокислот эфиры являются основаниями и потому по своим реакциям весьма сходны с обычными первичными аминами. Я специально показал это на примере сложного эфира гликоколла, который легко соединяется с хлоридами кислот, ангидридами кислот, галоидалкилами, изоцианатами, горчичными маслами, альдегидами, кетонами, сероуглеродом и фосгеном. Более подробно изучены его соединения с эфиром ацетоуксусной кислоты, ацетил-ацетоном, ацетонил-ацетоном, фенильным горчичным маслом, фосгеном и сероуглеродом [49].

Из реакций этих сложных эфиров особый интерес представляет их превращение в дикетопиперазин, которое впервые наблюдал Курциус на примере эфира гликоколла. Это превращение происходит в концентрированных водных растворах уже при обычной температуре. По-иному ведут себя гомологи. Под действием холодной воды они, правда, медленно омыляются и превращаются в аминокислоты. При стоянии же в чистом виде они в течение недель или месяцев частично превращаются в дикетопиперазин. Значительно быстрее эта реакция осуществляется при нагревании до 160—180°; на этом основан предложенный мной столь же удобный, как и предыдущий, метод получения дикетопиперазина из аланина, α-аминомасляной кислоты, лейцина, α-амино-*н*-капроновой кислоты, фенилаланина и тирозина [50]. С большим трудом эта реакция происходит в случае диэтилового эфира аспарагиновой кислоты. Ее лучше проводить при длительном кипячении под давлением 15 мм в присутствии небольшого количества хлорида цинка, но при этом выход составляет всего 15% от теоретического [51].

Следует упомянуть, что метиловые эфиры с большей легкостью превращаются в дикетопиперазин, чем этиловые [52].

В случае глутаминовой кислоты до сих пор не удалось наблюдать этот процесс, так как ее сложный эфир имеет тенденцию превращаться в эфир пирролидонкарбоновой кислоты.

---

[47] *Fischer E., Leuchs H.*— Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3800.
[48] Ber. chem. Ges., 1903, 36, 28.
[49] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 437.
[50] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 442.
[51] *Fischer E., Königs E.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4601.
[52] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 455.

Наконец, заслуживает упоминания обменное взаимодействие между сложными эфирами и аммиаком. Чистый жидкий аммиак при обычной температуре образует амид, и с его помощью удалось получить даже весьма нестойкие амиды, например до сих пор неизвестный диамид аспарагиновой кислоты [53]. В спиртовом растворе аммиак иногда образует дикетопиперазин. Таким образом, в конце концов из диэтилового эфира аспарагиновой кислоты образуется аспарагинимид.

Поскольку я занимался проблемой соединения аминокислот с помощью пептидной связи, мне представилось весьма желательным получить их истинные хлориды, т. е. соединения, в которых на месте карбоксила находится COCl. Однако ряд попыток оказался неудачным, поскольку не было соответствующего растворителя, подходящего для аминокислот и треххлористого фосфора. И только опыт работы с ацилпроизводными подсказал мне правильное направление исследования.

Первый успех принесло использование тионилхлорида при работе с карбэтоксипроизводными глицилглицина [54], а некоторое время спустя и гликоколла [55]. Хотя эта реакция протекала отнюдь не гладко и не давала чистых продуктов, ее удалось перенести на другие ацильные производные, такие, например, как β-нафталинсульфоглицин и β-нафталинсульфо-*d*-аланин [56]. В других случаях она оказалась неприменимой, так как тионилхлорид действует лишь при высоких температурах, когда разлагаются некоторые из хлоридов. Результаты оказались лучшими, когда я заменил тионилхлорид пятихлористым фосфором и применил в качестве растворителя ацетилхлорид. Таким образом удалось провести сначала хлорирование бромизокапронилглицина [57], затем бромизокапронилглицил-глицина и гиппуровой кислоты, и все эти продукты оказались применимыми, как я это подробно покажу далее, для получения полипептидов или их ацильных производных [58].

Последним успехом на этом длинном экспериментальном пути явилось, наконец, получение самих хлоридов аминокислот, которые вступили в реакцию хлоргидратов. Структуру этих соединений я выразил формулой следующего вида: $R—CH—(NH_3Cl)—COCl$, поскольку я полагаю, что она отражает их возникновение и превращения.

До сих пор этот метод был применен лишь к моноаминомонокарбоновым кислотам, но здесь он неизменно приводил к цели. Методика заключается в смешивании тонко измельченного порошка аминокислоты с 10—15-кратным количеством ацетилхлорида и взятым по расчету количеством пятихлористого фосфора и встряхивании при 0—20°. Аминокислота при этом медленно переходит в плохо растворимый хлоргидрат хлорида аминокислоты. Для отдельных аминокислот, в частности для гликоколла, необходимы особые при-

---

[53] *Fischer E.*, *Königs E.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4599.
[54] Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2099.
[55] Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2109.
[56] *Fischer E.*, *Bergell P.*— Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2594.
[57] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3070.
[58] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 605.

готовления: так, аминокислоту нужно получить путем осаждения спиртом из теплового водного раствора, а затем, конечно, высушить. С полученным таким образом материалом удалось настолько хорошо провести хлорирование, что содержание хлора в продукте приближается к теоретическому.

Результат получается совсем иным, если пользоваться гликоколлом, кристаллизованным из воды; даже при тончайшем изменении и тщательном высушивании не удается получить солянокислого глицилхлорида. Причина этой удивительной разницы пока не выяснена [59]. К настоящему времени удалось проанализировать хлорпроизводные гликоколла, *dl*- и *d*-аланина, *dl*-аминомасляной кислоты, *dl*-лейцина, *dl*-фенилаланина.

Более серьезные трудности встретились в опытах с диамино-окси-аминокислотами, так как в этом случае возникали фосфорсодержащие побочные продукты, усложнявшие выделение истинных хлоридов. Еще не закончены опыты с аспарагиновой и глутаминовой кислотами. Тем не менее получение галогенпроизводных этих аминокислот явилось шагом вперед на пути синтеза многих производных, и особенно полипептидов, поскольку, как легко понять, эти продукты обладают той высокой реакционной способностью, которая присуща хлорангидридам обычных кислот. Именно поэтому их обнаружение не представляет трудностей. Достаточно залить их холодным спиртом, как сразу наблюдается быстрое нагревание, растворение и образование солянокислых сложных эфиров аминокислот.

Открытие и разделение аминокислот

В чистом виде уже известные α-амино- и окси-аминокислоты являются хорошо кристаллизующимися веществами, анализ которых не представляет особых трудностей. Однако отнюдь не легко идентифицировать их малые количества, особенно если речь идет о различении изомеров, поскольку четкой точки плавления не существует. Задача приобретает особую трудность в случае сложной смеси, в которой присутствуют в качестве примесей некоторые другие вещества, например неорганические соли и т. п.

Для разделения таких смесей в прошлом использовали кристаллизацию из водных или водно-спиртовых растворов, однако каждый, кто занимался подобными экспериментами, мог убедиться в несовершенстве и ненадежности такого метода. Исходя из этого, я предложил воспользоваться сложными эфирами для обнаружения и разделения аминокислот. Этот метод будет более подробно изложен ниже при обсуждении проблемы белков. Перегонка сложных эфиров имеет то преимущество, что при этом легко удаляются все неорганические соединения, а также сложные аминокислоты, такие, как диаминокислоты, высокомолекулярные оксиаминокислоты и полипептидоподобные продукты.

Кроме того, уже при самой фракционированной перегонке достигается достаточное разделение сложных эфиров, которое может быть еще более

---

[59] Ber. chem. Ges., 1905, 38, 2917.

полным, если воспользоваться различной растворимостью сложных эфиров в воде, эфире и петролейном эфире.

Таким образом, аминокислоты, восстановленные из этих сложных эфиров, оказываются уже в достаточной степени чистыми и при помощи специальных методов могут быть превращены в легко определимые производные. В качестве таковых в ряде случаев я с успехом использовал соединения фенилизоцианата и образующиеся из них гидантоины. В других случаях с успехом могут быть использованы β-нафталинсульфосоединения. Само собой разумеется, что могут быть также использованы часто применявшиеся в прошлом соединения меди.

Лишь одна из известных аминокислот — пролин — хорошо растворима в абсолютном спирте и благодаря этому ее легко отделить от родственных соединений.

Фенилизоцианат- и нафталинсульфопроизводные часто применяются для выделения аминокислот из водных растворов, в которых имеются посторонние примеси. Если речь идет о таких сильно разведенных растворах, как, например, моча, то здесь преимущество имеют нафталинсульфопроизводные с их низкой растворимостью. Не будь этого метода, было бы очень трудно отделить серин от продуктов расщепления некоторых белков даже при достаточной эффективности этерификации.

В качестве метода определения диаминокислот известно осаждение фосфорновольфрамовой кислотой, однако мой личный опыт показывает, что применение этого метода сопряжено с определенными трудностями, фосфоровольфраматы моноаминокислот, например гликоколла и аланина, далеко не так хорошо растворимы, как это обычно считается. Я установил, что эта растворимость (5%), которую указывают для гликоколла Э. Шульце и Винтерштейн [60], не соответствует действительности, если растворы некоторое время простояли, что, вообще говоря, неизбежно при осаждении больших количеств и последующей фильтрации. Даже 2%-ные растворы гликоколла и аланина, которые, кроме того, содержат 10% серной кислоты, при длительном стоянии дают с концентрированным раствором фосфорновольфрамовой кислоты незначительный кристаллический осадок.

Наконец, велика также опасность, что осаждающиеся фосфоровольфраматы диаминосоединений увлекут за собой и моноаминокислоты; и наконец, следует подчеркнуть, что не так-то легко отмыть полученный осадок.

Поэтому я считаю необходимым сначала отжать [61] осадок фосфорновольфрамовой кислоты, затем снова смешать с водой и повторить фильтрование и отжимание. Для полного отделения моноаминокислот рекомендуется подвергнуть осадок разложению баритом, а затем освобожденный от барита раствор повторно осадить фосфорновольфрамовой кислотой. При этом неизбежно будет потеряна часть диаминокислот из-за их растворимости, однако пока мы количественным методом не располагаем.

---

[60] Z. physiol. Chem., 1901, **33**, 574.
[61] *Fischer E.*, *Abderhalden E.*— Z. physiol. Chem., 1903, **39**, 88.

Для лизина, аргинина и гистидина кроме осаждения фосфорновольфрамовой кислотой имеется разработанный Косселем и его учениками метод выделения. Иначе обстоит дело с недавно открытыми веществами, которые осаждаются фосфорновольфрамовой кислотой. Речь идет, например, об обнаруженной в казеине мной и Абдергальденом [6*] диаминотриоксидодекановой кислоте, которая, по всей вероятности, идентична казеиновой кислоте Скраупа, но имеет выведенную нами формулу. Эта кислота очень легко осаждается с помощью фосфорновольфрамовой кислоты, но не при тех разведениях, при которых выпадают аргинин и лизин. Мой опыт показывает, что при гидролитическом расщеплении казеина и других белков образуются аналогичные, до сих пор не полученные в чистом виде, соединения.

Специальные методы обнаружения отдельных аминокислот приводятся в следующей сводке, в которой содержатся в кратком изложении все наблюдения, сделанные мной и моими сотрудниками из этого института, касающиеся получения, свойств и производных аминокислот. Ради краткости в литературных ссылках «Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft» обозначены буквой «В», «Liebig's Annalen» — буквой «А», а в «Zeitschrift für physiologische Chemie» — буквой «Z» [7*].

Гликоколл. Получение этилового эфира из гидрохлората с помощью щелочи и карбоната калия (В. 34, 436). Приведенная там точка кипения сложного эфира (43—44°, при 11 мм давления) слишком низка. Позже для аналитического препарата при 10 мм она оказалась 51,5—52,5° и, стало быть, находится несколько выше точки кипения сложного эфира аланина (48,5° при 10—11 мм). Соединения этого сложного эфира с ацетоуксусным эфиром, ацетил-ацетоном, ацетонил-ацетоном, фенильным горчичным маслом, фосгеном и сероуглеродом (В. 34, 437). Количественное обнаружение с помощью этилового эфира хлоргидрата (Z. 33, 156). Обнаружение и количественное определение хлоргидрата сложного эфира гликоколла (Z. 33, 183 и 35, 230; далее 35, 72). β-Нафталинсульфоглицин (В. 35, 3779). γ-Фенилгидантоин из гликоколла (В. 33, 2394). Солянокислый глицилхлорид (В. 38, 2915). Гиппуровая кислота, неразложимая под действием алкалоидов (В. 32, 2470). Гиппурихлорид (В. 38, 612). Многочисленные соединения гликоколла с галогенсодержащими ацилами будут приведены далее, в разделе, посвященном полипептидам.

Саркозин. Этиловый эфир (В. 34, 452).

Аланин. Расщепление рацемических форм на оптические компоненты, описание последних; далее получение *dl*-, *d*- и *l*-бензоилаланина (В. 32. 2454 11). Этиловый эфир и его превращения в лактимид или диметилкетопиперазин (В. 34, 442). Обнаружение аланина с помощью метода этерификации (Z. 33, 157 и 184). Превращение *d*-аланина в *d*-молочную кислоту (Z. 33, 190). Получение *d*-аланина из шелка (В. 39, 462). β-Нафталинсульфопроизводное *d*-аланина и рацемического аланина (В. 35, 3781). Солянокислый аланинхлорид (В. 38, 618 и 2917). Карбоэтоксиаланин, сложный эфир, амид и хлорид (А. 340, 137).

α-Аминомасляная кислота. Получение, бензоил- и бензолсульфопроизводные; расщепление на оба оптических компонента и их свой-

ства (В. 33, 2387). Этиловый эфир и его превращения в соответствующий дикетопиперазин (В. 34, 443).

α-Аминоизовалериановая кислота. Получение рацемической формы вместе с этиловым эфиром, бензоил- и фенилизоцианатпроизводными; далее производные α-амино-*n*-валериановой кислоты, α-амино-метилэтилуксусной кислоты и β-аминоизовалериановой кислоты (В. 35, 400). Открытие активной аминоизовалериановой кислоты в казеине (Z. 33, 157) и в роге (Z. 36, 469).

Лейцин. Рацемическая форма. Получение, бензоил-, бензол-сульфо- и фенилизоцианатпроизводные; далее расщепление на оптические компоненты (В. 33, 2370). Превращение в фенил-изобутил-гидантоин (В. 33, 2395). Этиловый эфир и его превращение в лейцинимид, далее ацетилпроизводное (В. 34, 449, 190). Солянокислый лейцинхлорид (В. 38, 615). β-Нафталинсульфопроизводное (В. 35, 3782).

l-Лейцин (природный). Синтетическое получение из рацемической формы с помощью бензоилсоединения (В. 33, 2378) или формилсоединения (В. 38, 3997), или этилового эфира (Варбург) (В. 38, 187). Оптические свойства (В. 33, 2379 и В. 38, 4003). Бензоилпроизводное (В. 33, 2377). Этиловый эфир (В. 34, 445). β-Нафталинсульфопроизводное (В. 35, 3783).

d-Лейцин. Получение из рацемической формы с помощью бензоилсоединения (В. 33, 2375), формилсоединения (В. 38, 3997).

α-Амино-*n*-капроновая кислота. Бензоил- и бензолсульфосоединение (В. 33, 2382). Расщепление на оптические компоненты с помощью бензоилсоединения (В. 34, 3764). Этиловый эфир (В. 34, 450).

Фенилаланин. Рацемическая форма. Получение по методу Эрленмейера; далее расщепление на оптические изомеры с помощью бензоилсоединения (В. 33, 2383). Получение из бензилмалоновой кислоты (В. 37, 3064). Этиловый эфир и его превращение в дикетопиперазин (В. 34, 450). β-Нафталиносульфопроизводное (В. 35, 3783). Солянокислый фенилаланинхлорид (В. 38, 2918).

d-Фенилаланин. Получение из рацемической формы; оптические свойства и фенилизоцианатпроизводное (В. 33, 2385). Превращение в фенилбензилгидантоин (В. 33, 2396).

l-Фенилаланин. Выделение и обнаружение методом этерификации среди продуктов расщепления казеина (Z. 33, 171), фиброина шелка (Z. 33, 188), оксигемоглобина (Z. 36, 273). Обнаружение малых количеств в результате образования фенилацетальдегида при кипячении с бихроматом и серной кислотой (Z. 33, 174).

γ-Фенил-α-аминомасляная кислота. Синтез из фенилэтилмалоновой кислоты и свойства (В. 39, 355).

Тирозин. Получение рацемического бензоилтирозина по методу Эрленмейера и расщепление на оптические компоненты. Далее синтез природного *l*-тирозина, а также *d*-тирозина и их оптические свойства (В. 32, 3638). Дибензоилпроизводное *l*-тирозина (В. 32, 2454). Получение *l*-тирозина из фиброина шелка (Z. 33, 181). *l*-Тирозинэтиловый эфир и его превращение в соответствующий дикетопиперазин (В. 34, 451).

Аспарагиновая кислота. Расщепление рацемической формы на оптические компоненты с помощью бензоилсоединения; далее бензоилирование и оптические свойства *l*-аспарагиновой кислоты (В. **32**, 2459). Диэтиловый эфир *l*-аспарагиновой кислоты (В. **34**, 452). Получение того же эфира из аспарагина; далее его превращение в диамид аспарагиновой кислоты, аспарагин и пиперазинпроизводное (В. **37**, 4599).

Глутаминовая кислота. Расщепление рацемической формы на оптические компоненты бензоилсоединения (В. **32**, 2464). Диэтиловый эфир *d*-глутаминовой кислоты (В. **34**, 453). Получение *d*-глутаминовой кислоты из казеина (Z. **33**, 153).

Пролин, или пирролидин-α-карбоновая кислота. Новый метод синтеза рацемической формы; ее фенилизоцианатное соединение и его ангидрид (В. **34**, 458). Открытие активного *l*-пролина среди продуктов расщепления казеина с помощью соляной кислоты и выделение пролина методом этерификации; фенилизоцианатное соединение и его ангидрид, рацемизация (Z. **33**, 167). Образование активного и рацемического пролина при гидролизе казеина щелочами (Z. **35**, 227). Образование *l*-пролина при ферментативном расщеплении казеина (Z. **40**, 215). Практическое получение рацемического пролина из желатина (В. **37**, 3072).

Оксипролин. Обнаружение активной формы среди продуктов расщепления желатина, форма кристаллов, способность к оптическому вращению. Соединение с фенилизоцианатом и восстановление в пролин (В. **35**, 2660). Обнаружение среди продуктов расщепления казеина (Z. **39**, 156). Синтез из двух неактивных оксипирролидинкарбоновых кислот, Г. Лейкс (В. **38**, 1937).

Серин. Синтез, фенилизоцианатсоединение, восстановление до α-аланина (В. **35**, 3787). Обнаружение среди продуктов расщепления фиброина шелка и оптическая инертность (Z. **35**, 221). Мне представляется вероятным, что в белках содержатся активные формы серина, которые, по-видимому, плохо кристаллизуются, поэтому их трудно выделить. Неактивный серин, который до сих пор получают из белка, согласно этому мнению, образуется путем рацемизации из активной формы. В связи с этим интересно разложение рацемической формы на оптические компоненты путем использования бензоилсоединения.

Изосерин. Усовершенствованный метод получения, медная соль, этиловый эфир, фенилизоцианатсоединение и восстановление до β-аланина (В. **35**, 2794).

α-Амино-γ-оксивалерьяновая кислота. Синтез. Лактон и его превращение в полимерный ди-β-оксипропилдикетопиперазин. Фенилизоцианатное соединение и восстановление до α-аминовалерьяновой кислоты (В. **35**, 3797).

Галагептозаминовая кислота. Синтез и медная соль (В. **35**, 3801).

Глюкозаминовая кислота. Синтез *l*- и *dl*-соединения. Растворимость и способность к оптическому вращению активных форм (В.

35, 3802). Синтез *d*-соединения и образующегося из него путем восстановления *d*-глюкозамина (B. 36, 24).

α,β-Диаминопропионовая кислота. Метиловый эфир и его превращение в дипептид (B. 38, 4173).

α,γ-Диаминомасляная кислота. Синтез (B. 34, 2900).

α,δ-Диаминовалерьяновая кислота, или орнитин. Синтез рацемической формы и ее бензоилпроизводных (B. 34, 462).

Второй весьма сходный синтез выполнил позже Соренсен.

Далее он разложил дибензолсоединение по моему методу на оптические компоненты, так что сейчас оказался осуществимым синтез обоих активных орнитинов и активного аргинина.

Диаминовалерьяновая кислота (неизвестного строения). Синтез из β-винилакриловой кислоты (B. 38, 3607).

α,ε-Диаминокапроновая кислота, или лизин. Синтез рацемической формы, ее монобензоил- и дибензоилсоединения, а также фенилизоцианатное производное; далее рацемизация активного лизина (B. 35, 3772). Метиловый эфир рацемического лизина и его превращение в ангидрид или дикетопиперазиновое производное (B. 38, 4173).

Диаминокапроновая кислота (неизвестного строения). Получение из сорбиновой кислоты и свойства (B. 37, 2357).

Аргинин. Метиловый эфир и его конденсация. Практическое получение аргинина из эдестина (B. 38, 4186).

Гистидин. Выделение метилового эфира из гидрохлората и его превращение в ангидрид (B. 38, 4184).

Цистин. Идентичность цистина из белка и из мочевых камней. Оптические свойства и диметиловый эфир (Z. 45, 405).

ПОЛИПЕПТИДЫ

Название «полипептиды» я предложил для обозначения цепей из остатков аминокислот, соединенных амидной связью; простейшим представителем таких продуктов может служить производное гликоколла — так называемый глицилглицин $NH_2CH_2CO—NHCH_2COOH$. По числу содержащихся аминокислот различают ди-, три-, тетрапептиды и т. д. Это название образовано, с одной стороны, в соответствии с номенклатурой углеводов, а с другой — происходит от укоренившегося слова «пептон», которым я заинтересовался с самого начала; на протяжении всех последующих наблюдений я все более утверждался в своем мнении о том, что эти искусственно полученные продукты весьма близки природным пептонам, иными словами, что пептоны представляют собой неразделенную смесь полипептидов.

Поскольку эти синтетические вещества вызывали особый интерес, я последние четыре года посвятил разработке методов их получения и благодаря помощи многих сотрудников мне удалось получить в чистом виде довольно много подобных соединений.

Так как я вправе надеяться, что эти исследования являются началом синтеза пептонов, мне представляется весьма целесообразным дать при их

подробном обсуждении исторический обзор старых опытов, проводившихся в данной области. Приступая к этому, я приведу здесь без изменений слова, которыми я пять лет назад начал свое введение к описанию первого полипептида — глицилглицина.

«Идея о том, что аминокислоты, образовавшиеся в результате гидролиза белковых веществ, могут снова превращаться в крупные комплексы посредством ангидридов, уже издавна лежала в основе экспериментальных исследований, проводимых многими учеными. Вспомним об ангидриде аспарагиновой кислоты, описанном Шаалем [62], о превращении этого ангидрида, с одной стороны, в коллоидную полиаспарагинмочевину Гримо [63] и, с другой стороны, в полисапарагиновую кислоту [64] (Г. Шифф [8*]), а также об опытах (Шютценберже) [65] по соединению различных аминокислот (лейцина и лейцеина) с мочевиной путем нагревания с ангидридом фосфорной кислоты, об аналогичных наблюдениях Лилиенфельда [66], касающихся действия сульфата калия, формальдегида и других конденсирующих средств на смесь сложных эфиров аминокислот, и вспомним, наконец, данные Бальбьяно и Фрасчатти [67] о превращении гликоколла в ангидрид путем нагревания с глицерином. Однако все перечисленные продукты представляли собой аморфные, трудно поддающиеся идентификации вещества, о структуре которых было известно столь же мало, сколь о степени их родства с природными белковыми веществами [9*].

Для того чтобы в этой сложной области получить надежные результаты, нужно прежде всего найти метод, который позволил бы добиться последовательного присоединения ангидридов аминокислот друг к другу с выделением определенных промежуточных стадий».

Кроме перечисленных выше исследователей проблемой образования цепей из аминокислот занимался Т. Курциус, который в своих многочисленных опытах использовал в качестве компонентов не свободные аминокислоты, а их бензоилпроизводные. Хотя образовавшиеся при этом бензоильные соединения обладают совершенно другими свойствами, нежели свободные полипептиды, и потому имеют лишь второстепенное значение для химии белка, я тем не менее считаю целесообразным обсудить здесь опыты Курциуса, обзор которых был опубликован им самим [68], поскольку в них речь идет о кристаллизующихся четко идентифицируемых веществах.

Уже к 1882 г. путем воздействия бензоилхлорида на серебряную соль гликоколла им были получены кроме гиппуровой еще две высокомолекулярные кислоты, из которых одна стала известна под названием гиппуриламиноуксусной кислоты $C_6H_5CO—NHCH_2CO—NHCH_2COOH$. Она представляет

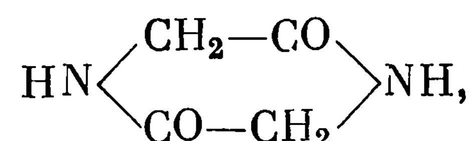
---

[62] Ann., 1871, **157**, 24.
[63] Bull. Soc. chim., 1882 (2), **38**, 64.
[64] Ann., 1898, **303**, 183; 1899, **307**, 231.
[65] Recherches sur la synthèse des matières albuminoides et protéiques.— C. r. Acad. sci., 1888, **106**, 1407; 1891, **112**, 198.
[66] Dubois Archiv, 1894, 383, 555.
[67] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2323; 1901, **34**, 1501.
[68] J. prakt. Chem., 1904 (2), **70**, 57.

собой, таким образом, бензоилсоединение открытого мной и Фурно [10*] глицилглицина.

Вторую, так называемую γ-кислоту, которая, будучи в щелочном растворе, дает с медной солью окрашивание, подобное биуретовому, Курциус получил в следующем году путем сплавления эфира гиппуровой кислоты с гликоколлом. Однако лишь спустя 21 год, уже после того, как я открыл свободные полипептиды, Курциусу и Бенрату удалось установить истинный состав этого соединения, которое оказалось бензоил-пентаглицил-аминоуксусной кислотой.

Правда, уже в 1884 г. Курциус указывал на то, что при воздействии серебряной соли гликоколла на бензоилхлорид «кроме гиппуровой кислоты образуется ряд кислот, в котором каждый последующий содержит на один гликоколл минус вода [—$NHCH_2CO$—] больше предыдущего». Однако это была скорей теоретическая гипотеза, а не экспериментальный факт, так как ни у одного из этих более высоких членов ряда не был установлен состав. Другая серия опытов Курциуса, которая, по-моему, имеет более важное значение для главы о полипептидах, возникла из открытия свободных эфиров гликоколла. В содружестве с Гебелем Курциус обнаружил, что этот эфир превращается в водном растворе в ангидрид глицина



который является самым простым представителем дикетопиперазинов, имеющих столь важное значение для химии дипептидов. Он наблюдал далее, что эфир гликоколла при стоянии образует основание, которое, подобно биурету, дает со щелочами и медными солями красивое красное окрашивание, благодаря чему это основание было названо «биуретовым основанием». Данные Т. Курциуса о составе и свойствах этого соединения, которое ему не удалось получить в чистом виде, пришлось впоследствии несколько модифицировать.

В 1901 г. я и Э. Фурно [69] получили путем расщепления глицинангидрида с помощью кислот первый и простейший полипептид, уже упомянутый глицилглицин; он был синтезирован вместе с его эфиром и фенилизоцианатным производным, а также с карбэтокси- и карбаминопроизводными его эфира. Спустя полгода я уже смог привести доказательство [70] того, что к карбэтокси-глицилглицину можно присоединить третью аминокислоту, если нагревать его эфир с эфиром лейцина; в этом случае после отщепления спирта образуется эфир карбэтокси-глицилглицил-лейцина, $C_2H_5CO_2NHCH_2CO—NCH_2CO—NH—CH—(C_4H_9)—CO_2C_2H_5$.

В той же статье был описан другой дипептид — лейцил-лейцин, который был получен путем нагревания лейцинимида с концентрированной бромной водой и известен уже более 50 лет.

---

[69] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 2868.
[70] Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 1095.

Спустя месяц появилась краткая заметка Курциуса о новом синтезе гиппурилглицина из гиппурилазида и гликоколла и об использовании того же метода для удлинения глициновой цепи и образования в качестве конечного продукта бензоил-пенталглицил-аминоуксусной кислоты [71] $C_6H_5CO(NHCH_2CO)_5NHCH_2COOH$.

В 1903 г. мне удалось, частично в содружестве с Отто, впервые добиться превращения карбоксила в хлорангидридную группу в производном гликоколла; для этого было использовано слабое нагревание карбэтоксиглицина с тионилхлоридом. Образующийся при этом карбэтоксиглицилхлорид, хотя и не был получен в состоянии, пригодном для анализа, легко соединялся с эфирами глицина или аланина, и путем омыления образующегося эфира были выделены карбэтоксиглицил-глицин и карбэтоксиглицил-аланин.

Хлорирование с помощью тионилхлорида было, кроме того, применено для карбэтоксипроизводных глицил-глицина и диглицил-глицина; после соединения хлорида с эфиром глицина был получен в качестве конечного продукта карбэтокси-триглицил-глициновый эфир, который при омылении давал триглицил-глицил-карбоновую кислоту [72].



$$HO_2C—NHCH_2CO—NHCH_2CO—NHCH_2CO—NH—CH_2—CO_2—H.$$

Это и аналогичные соединения были значительно ближе к свободным полипептидам, чем бензоильные производные Курциуса, так как они отличались от полипептидов лишь присутствием в качестве постороннего компонента одной карбоксильной группы. Однако наши надежды отщепить эту группу в виде угольной кислоты, основанные на свойствах карбаминовой кислоты и сходных с ней веществ, к сожалению, не оправдались. Поэтому я в содружестве с Отто [73] предложил другой путь получения свободных полипептидов.

Сначала глицил-глициновый эфир соединяли с хлорацетилхлоридом, а затем полученный омылением возникшего эфира хлорацетил-глицилглицин превращали путем нагревания с аммиаком в диглицил-глицин: $NH_2CH_2—CO—NHCH_2CO—NH—CH_2—CO_2—H$.

Этот метод оказался весьма плодотворным, и с его помощью удалось получить разнообразные ди-, три-, тетра- и отдельные пента-пептиды.

Тем временем было предпринято новое исследование описанного Курциусом биуретового основания. Шварцшильд [74], который изучал отношение этого основания к трипсину, считал, что его можно рассматривать как этиловый эфир гептапептида, т. е. гексаглицил-глицина. Однако лишь Курциус [75] в 1904 г. выяснил его истинный состав и структуру; он убедительно показал, что это основание является этиловым эфиром триглицил-глицина. Этот вывод мне удалось вскоре после этого подтвердить, так как полученный мной

---

[71] Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3226.
[72] Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2094, 2106.
[73] Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2106.
[74] Beitr. chem. Physiol. und Pathol., 1903, **4**, 155.
[75] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 1284.

совершенно иным путем триглицил-глицин давал при этерификации такое же соединение, вернее, его бензоильное производное [76]. Свободный эфир претерпевает интересное, упомянутое Курциусом превращение; по данным его сотрудника Гумлиха, подобно эфиру глицина он превращается в ангидрид [77], который аналогично описанному мной и Фурно глицин-ангидриду расщепляется под действием соляной кислоты, при этом образуется октапептид глицина.

Иное течение реакции я наблюдал в начале 1906 г. у метилового эфира диглицил-глицина; при этом возникал метиловый эфир пента-глицилглицина, из которого путем омыления можно было легко получить гексапептид [78].

Летом 1904 г. Т. Курциус опубликовал, наконец, ряд статей [79] под общим названием «Образование цепей аминокислот», в которых был подробно описан разработанный им синтез бензоилпроизводных полипептидов. Речь шла о производных гликоколла, аланина, изосерина, аспарагиновой кислоты и β-аминомасляной кислоты. Для синтеза во всех случаях был использован азидный метод, хотя в этих статьях были еще некоторые интересные наблюдения, в частности о превращениях азида, я больше не буду на них останавливаться, так как все те моменты, которые имеют отношение к моим опытам, уже были мной упомянуты.

Примерно в то же время я обнаружил [80], что бромизокапронил-глицин может быть превращен в хлорид под действием пятихлористого фосфора, если использовать в качестве растворителя ацетилхлорид, и что соединение таких хлорпроизводных с эфирами аминокислот может представлять собой новый путь синтеза полипептидов. Продолжая эти наблюдения, я в 1905 г. открыл хлориды аминокислот, что в свою очередь имело следствием появление нового метода получения полипептидов, который, благодаря возможности его применения к оптически активным веществам, оказался особенно важным [81].

Методы синтеза

Поскольку самый первый дипептид, глицилглицин, был впервые получен из ангидрида глицина, а также в связи с тем, что еще сейчас некоторые дипептиды легче всего получаются из 2,5-дикетопиперазина [82], я хотел бы

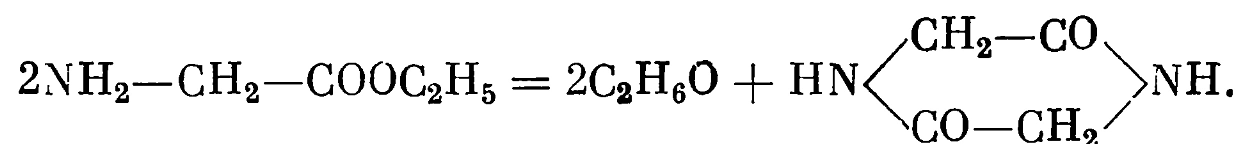
---

[76] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2504.
[77] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 1300.
[78] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 453.
[79] J. prakt. Chem., 1904 (2), **70**, 57.
[80] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3070, 377.
[81] Ber. chem. Ges., 1905, 38, 605, 422.
[82] Это название, которое первоначально использовал К. А. Бишоф, а также Абениус и Видман (Ber. chem. Ges., **21**, 1257 и 1888, 1662), было впоследствии заменено термином «диациперазин». Я также пользовался этим последним до тех пор, пока А. Хантч не предложил резервировать суффикс «аци» для других целей и снова ввел в употребление название «дикетопиперазин» (Ber. chem. Ges., 1905, 38, 998). Хотя можно привести соображения в пользу сделанного мне лично предложения П. Якобсона использовать здесь применявшуюся Кекуле «диоксо-» (ср.: *Anschütz* и *Parlato*.— Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 1977), мне представляется более целесообразным не вносить никаких дополнительных изменений, так как они неизбежно приводят к путанице.

сначала обсудить способ образования последних, сославшись попутно на опубликованный мной исторический обзор их открытия [83].

Самым старшим членом этого класса является так называемый лейцинимид, который был впервые [84] описан Боппом [11*] в 1849 г., а позже получен искусственным путем из лейцина с помощью нагревания в токе угольной [85] или соляной кислот [86]. Теми же методами получены ангидриды фенил-гликоколла, фенил-аланина и саркозина. Что касается многочисленных 2,5-дикетопиперазинов с двумя ароматическими радикалами, присоединенными к азоту, которые были синтезированы П. В. Абениусом и О. Видманом, а также К. А. Бишофом и его сотрудниками с помощью различных методов, то о них можно прочесть в соответствующих учебниках [87], к которым я и отсылаю читателя, так как эти соединения не имеют прямого отношения к изучению белков.

Второй важный метод синтеза нашли Курциус и Гебель — этиловый эфир гликоколла, который в водном растворе переходит в ангидрид:



$$2NH_2{-}CH_2{-}COOC_2H_5 = 2C_2H_6O + HN\langle{}^{CH_2-CO}_{CO-CH_2}\rangle NH.$$

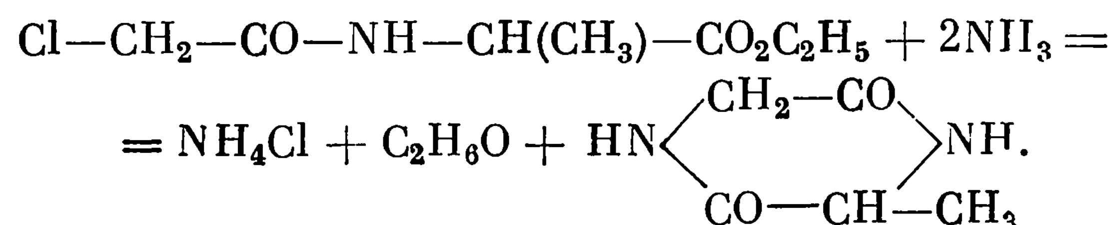
С богатыми углеродом аминокислотами эта реакция в водном растворе не происходит или происходит лишь в незначительном объеме, однако, как я показал [88], она медленно осуществляется при стоянии и быстро при нагревании до 150—180°. Этот метод можно рекомендовать как весьма эффективный для получения дикетопиперазинов из аланина, аминомасляной кислоты, лейцина, α-амино-капроновой кислоты, фенилаланина и тирозина. В случае метиловых эфиров гистидина и лизина [89] этот процесс быстро протекает уже при 100°; медленнее он осуществляется при этой температуре в случае метилового эфира *d*-аланина [90]. В некоторой модификации этот метод применим для диэтилового эфира аспарагиновой кислоты [91]; он неприемлем, однако, для эфиров глутаминовой кислоты, так как они очень легко превращаются в эфиры пирролидон-карбоновой кислоты.

Третий метод, хорошо протекающий и потому весьма подходящий во многих случаях для практического использования, основан на обменном взаимодействии между аммиаком и эфирами аминокислот, содержащими α-галогенацил. Этот метод был впервые предложен [92] для эфира хлорацетилаланина

---

[83] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 435.
[84] Ann., 1849, **69**, 28.
[85] *Hesse*, *Limpricht*.— Ann., 1860, **116**, 201.
[86] *Kohler*.— Ann., 1865, **134**, 367.
[87] *Brühl*, *Hjelt*, *Aschan*. Chemie der 6-gliedrigen, heterocyclischen Systeme. S. 1043.
[88] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 435.
[89] *Fischer E.*, *Suzuki U.*— Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 4173.
[90] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 469.
[91] *Fischer E.*, *Königs E.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4601.
[92] *Fischer E.*, *Otto E.*— Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2112.

и с его помощью был получен смешанный дикетопиперазин:



Легко происходящее превращение эфира хлорацетил-аспарагиновой кислоты в эфир ангидро-глицил-аспарагиновой кислоты и ангидро-глицил-аспарагин [93] указывает на то, что эта реакция протекает и в некоторых осложненных случаях.

В качестве промежуточного продукта, по всей вероятности, образуется эфир дипептида, который при дальнейшем воздействии спиртового раствора аммиака превращается в дикетопиперазин.

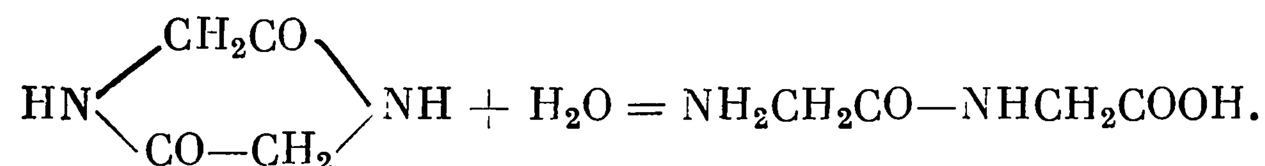
Насколько легко на практике осуществляется этот последний процесс, удалось наблюдать сначала в случае с эфиром глицилглицина [94], а позже и во многих других случаях; он особенно важен потому, что на нем основано разделение дипептидов и высших полипептидов. В определенной связи с этим стоит образование дикетопиперазина путем отнятия молекулы воды от самого дипептида, что во многих случаях легко происходит при плавлении [95].

Весьма своеобразное возникновение дикетопиперазинов наблюдалось в случае α-амино-γ-оксивалерьяновой кислоты [96], так как ее маслянистый лактон уже при обычной температуре превращается путем полимеризации в стойкое пиперазиновое производное. Вполне возможно, что такой же процесс удастся обнаружить и у других α-амино-γ-оксикислот.

В заключение я упомяну еще один, более сложный способ образования дипептидов. При получении диглицил-глицина и триглицил-глицина из соответствующих хлорацетильных соединений наблюдается образование в качестве подобного продукта небольшого количества глицинангидрида [97]. При этом должно происходить в незначительной степени гидролитическое расщепление цепи глицина.

Образование дипептидов из 2,5-дикетопиперазинов

Эта реакция впервые наблюдалась на примере глицинангидрида; как уже многократно упоминалось, она привела к открытию первого дипептида, глицил-глицина. Происходящий при этом процесс соответствует уравнению [98]:



[93] *Fischer E., Königs E.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4589.
[94] *Fischer E., Fourneau E.*— Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 2873.
[95] Ann., 1905, **340**, 126.
[96] *Fischer E., Leuchs E.*— Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3798.
[97] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2501.
[98] Для ароматических производных дикетопиперазина, например для дитолилпроизводного, $CH_3-C_6H_4-N\langle{}^{CH_2CO}_{CO-CH_2}\rangle NC_6H_4-CH_3$ аналогичная реакция была описана уже в 1888 г.

Сначала его проводили при кратковременном нагревании с крепкой соляной кислотой [99]; при этом образуется хлоргидрат дипептида, который при сильном охлаждении кристаллизуется. Если вместо водного раствора использовать спиртовый раствор соляной кислоты, то образуется хлоргидрат глицилглицинового эфира. В случае гомологов глицин-ангидрида практическое проведение реакции связано серьезными трудностями. При аланинангидриде, например, продукт расщепления под действием соляной кислоты, независимо от того, применяется ли она в водном или в спиртовом растворе, так плохо кристаллизуется, что его и до сих пор не удалось выделить, и чтобы получить чистый препарат приходится переводить эфир аланилаланина в его карбэтоксисоединение [100]. Иные условия необходимы для плохо растворимого лейцинангидрида (лейцинимид). В этом случае превращение в лейцил-лейцин удается лучше всего при получасовом нагревании с водным раствором бромистоводородной кислоты, насыщенной при 0°.

Более удобным является расщепление дикетопиперазинов разбавленными щелочами [101]. При использовании нормального раствора NaOH превращение глицинангидрида в дипептид происходит при обычной температуре за 15—20 мин, причем выделение дипептида не представляет никаких трудностей, особенно если для удаления щелочи применять не соляную кислоту, а иодисто-водородную или уксусную, так как возникающие при этом соединения натрия хорошо растворимы в спирте и благодаря этому легко отделимы от глицилглицина. С помощью этого метода я без всяких трудностей получил ранее неизвестный рацемический аланил-аланин [102].

Медленнее происходит воздействие щелочи при дикетопиперазинах, богатых углеродами; так, в случае ангидрида α-аминомасляной кислоты при обычной температуре для этого необходимо длительное (в течение нескольких дней) встряхивание [103]. Так же обстоит дело и с ангидридом гистидина [104]. В общем при более высоких температурах отщепление происходит быстрее, однако при этом возникает опасность дальнейшего гидролиза до образования аминокислот. В случае лейцинового ангидрида [105] эта опасность еще более серьезна, так что данную реакцию пока не удалось провести.

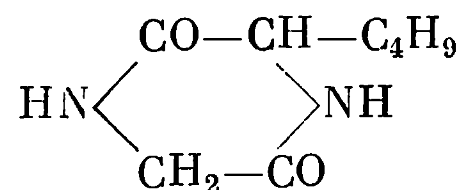
Особого рассмотрения заслуживают несимметричные замещенные дикетопиперазины, имеющие следующую формулу:



П. В. Абениусом и О. Видманом (Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 1662). Однако никто не догадался применить ее к алифатическим соединениям, отличающимся не только по своим внешним свойствам, но и по характеру сродства.

[99] *Fischer E.*, *Fourneau E.*— Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 2869.
[100] Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 1103.
[101] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 607.
[102] *Fischer E.*, *Kautzsch K.*— Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 2375.
[103] Эксперимент доктора К. Раске.
[104] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 4185.
[105] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 609.

Они соответствуют двум различным дипептидам, из которых они, во-первых, образуются, и, во-вторых, в которые могут снова превратиться после расщепления. Это было экспериментально проверено в случае лейцилглицил-ангидрида,



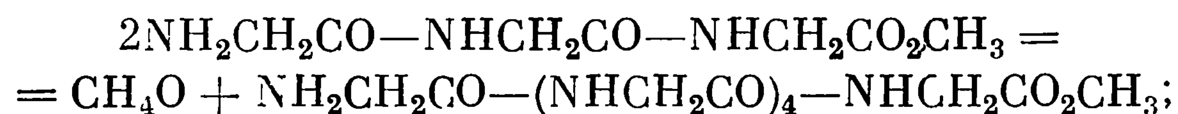
Он образуется как из лейцил-глицина, так и из глицил-лейцина путем отщепления воды [106] и дает под действием щелочи снова оба дипептида [107], как правило в неравных количествах.

Наконец, следует упомянуть о рацемизации, наступающей при действии щелочей на *d*-аланин-ангидрид [108].

Синтез полипептидов с помощью эфиров

Если эфиры простых α-аминокислот при добавлении спирта так легко переходят в дикетопиперазины, то в случае диаминопропионовой кислоты реакция доходит только до эфира дипептида. Причиной этого является, по-видимому, тот факт, что присоединение происходит здесь в аминогруппе, находящейся в β-положении, и потому образование пиперазинового кольца оказывается невозможным. На практике точно так же ведет себя изосерин, тогда как метиловый эфир серина, который представляет собой α-аминокислоту, при тех же условиях дает дикетопиперазин [109].

Выраженную склонность эфиров к отщеплению спирта можно наблюдать и у высших полипептидов. Курциус упомянул о ней впервые, имея в виду этиловый эфир триглицил-глицина [110], я же наблюдал ее вскоре после этого у производного диглицил-глицина [111]. Как стало ясно из моего опыта, этот процесс протекает значительно легче с метиловыми эфирами. Так, мне удалось показать, что метиловый эфир диглицил-глицина при 100° очень быстро превращается в метиловый эфир гексапептида, следуя уравнению:



$$2NH_2CH_2CO—NHCH_2CO—NHCH_2CO_2CH_3 =$$
$$= CH_4O + NH_2CH_2CO—(NHCH_2CO)_4—NHCH_2CO_2CH_3;$$

путем омыления из него легко получить гексапептид [112]. Есть основания предполагать, что этот метод принесет еще большую пользу при построении более сложных систем.

---

[106] Ann., 1905, **340**, 127.
[107] По неопубликованным данным Шраута.
[108] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 469.
[109] *Fischer E., Suzuki U.*— Ber. chem. Ges., 1905, 38, 4174.
[110] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 1300.
[111] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2501.
[112] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 453.

Синтез полипептидов с помощью галогенацильных соединений

Так же как и в обычные кислотные радикалы, в аминокислоты легко вводятся галогенсодержащие ацилы, а путем последующей обработки аммиаком из этих продуктов возникают дипептиды. Для глицил-глицина этот процесс можно представить в виде следующего уравнения:



$$ClCH_2CO{-}NHCH_2COOH + 2NH_3 = NH_4Cl + NH_2CH_2CO{-}NHCH_2COOH.$$

Этот дипептид может снова соединиться с галогенацилом, а после повторной обработки он даст теперь диглицил-глицин:



$$NH_2CH_2CO{-}NHCH_2CO{-}NHCH_2COOH$$

Данный синтез был доведен до пентапептида, но и при этом его возможности не были исчерпаны. Для введения галогенацила в аминокислоту или в полипептид существуют два метода: воздействие галогенацилхлорида на щелочной раствор аминокислоты (или полипептида) или на раствор ее эфира. Первый путь удобнее и дает во многих случаях прекрасные результаты. При применении простых галогенацилхлоридов, таких, например, как хлорацетилхлорид или бромпропионилбромид, которые очень быстро разлагаются уже под действием воды, процесс следует проводить при очень низких температурах; в некоторых случаях не удается добиться хорошего выхода.

При этом методе с использованием эфира реакция протекает, как правило, легче, особенно в безводных растворителях, таких, как эфир, петролейный эфир, хлороформ; однако она имеет тот недостаток, что на 1 моль хлорангидрида приходится применять два моля эфира, так как половина количества эфира уходит из реакции в виде хлоргидрата. Этот недостаток отсутствует, если реакция ведется в водном растворе, в присутствии щелочи или углещелочной соли, однако и в этом случае требуется последующее омыление эфира, что влечет за собой потери различной величины, связанные с изменением галогенсодержащего радикала. Так что, вообще говоря, эфиры следует применять лишь в тех случаях, когда реакция плохо протекает в водном растворе или если галогенацилхлорид труднодоступен.

Из галогенацилхлоридов, естественно, преимущественный интерес вызывают производные α-аминокислот и именно тех, которые встречаются в природе. До сих пор были использованы следующие:

Хлор-(бром)-ацетилхлорид для включения глицила;
α-Бромпропионилхлорид (бромид) для включения аланила;
активный *l*-α-бромпропионилхлорид для включения активного аланила;
α-Бромбутирилхлорид » » аминобутирила;
α-Бромизокапронилхлорид » » лейцила;
α-Бромфенилацетилхлорид » » фенилглицила;
α-Бромгидрохлорангидрид коричной кислоты для включения фенилаланила;
α,δ-Дибромвалерилхлорид » » пролила.

Большинство этих хлоридов приходилось специально готовить для целей синтеза, а для некоторых из них, например бромизокапронилхлорида [113] и бромгидрохлорангидрида коричной кислоты [114], до настоящего времени отсутствуют методы синтеза соответствующих кислот.

Особого упоминания заслуживает использование α,δ-дибромвалерилхлорида для приготовления пролилпроизводных. Воздействие аммиака приводит здесь не к замещению обоих галогенов на амид, а к образованию пирролидинового кольца.

После специального изучения было найдено, что превращение α,δ-дибромвалерилаланина в пролилаланин [115] происходит по следующему уравнению:

$$CH_2Br{-}CH_2{-}CH_2CHBr{-}CO{-}NH{-}CH(CH_3){-}COOH + 3NH_3 =$$
$$= 2NH_4Br + \underbrace{CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH}_{\text{—NH—}}{-}CO{-}NH{-}CH(CH_3){-}COOH.$$

С помощью галогенацильного метода было получено большинство известных теперь полипептидов. Число галогенацилов можно, несомненно, увеличить, и я надеюсь, что, применяя α,β-, α,γ- и α,ε-дибромацилы, можно будет включать радикалы диамино- или оксиаминокислот.

Из других компонентов, кроме обычных аминокислот, можно с успехом использовать оксиаминосоединения, такие, как тирозин [116] и изосерин [117] или пролин [118] и, наконец, более сложные соединения, например цистин [119].

Однако в одном случае этот метод отказал. А именно, галогенсукцинил не удалось превратить путем соединения с аминокислотами в аспарагил; вместо этого возникло фумарилпроизводное. К счастью, в этом особом случае удалось обойти возникшую трудность с помощью своеобразного метода, поскольку это фумарилпроизводное способно при нагревании с насыщенным водным раствором аммиака присоединять основание с образованием аспарагинового производного. Таким образом были получены аспарагилдиаланин,

$$\begin{array}{l} \quad\;\; CH_2CO{-}NHCH(CH_3)COOH \\ \quad\;\; | \\ NH_2{-}CHCO{-}NHCH(CH_3)COOH, \end{array}$$

и аспарагилмоноглицин [120]. Вполне возможно, что эту реакцию можно будет распространить и на соединения из простых ненасыщенных ацилов; здесь, однако, существует опасность того, что аминогруппы окажутся не в α-, а в β-положении.

---

113 Ber. chem. Ges., 1903, 36, 2988; 1904, 37, 2492.
114 Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3062.
115 *Fischer E., Suzuki U.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2842.
116 Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2495.
117 *Fischer E., Kölker F.*— Ann., 1905, **340**, 172.
118 *Fischer E., Abderhalden E.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3071.
119 *Fischer E., Suzuki U.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4575.
120 *Fischer E., Königs E.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4585.

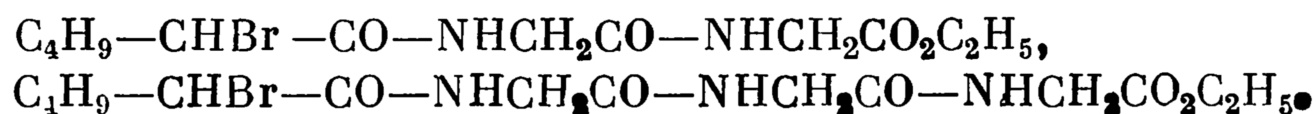
Получение полипептидов путем удлинения цепи со стороны карбоксила

Еще Курциус в свое время показал, что аминокислоты можно соединять в цепи, воздействуя на их бензоильные производные с помощью сложного эфира и азида. Я же нашел для карбэтоксильных производных сходный метод, при котором могут быть использованы хлориды, полученные с помощью тионилхлорида. Оба метода подробно обсуждались в литературе.

Их не рассматривали в связи с синтезами полипептидов, так как до сих пор не существовало способа отщепления бензоила или карбэтоксила без повреждения всей системы. Чтобы обойти эту трудность, я распространил эту реакцию на соединения галогенацила и благодаря этому разработал весьма удобный метод получения полипептидов.

Однако тионилхлорид оказался в большинстве случаев непригодным для хлорирования по карбоксилу. Мне пришлось обратиться снова к пятихлористому фосфору; достичь цели удалось лишь тогда, когда я применил в качестве растворителя ацетилхлорид.

Первый успех был достигнут в случае с α-бромизокапронилглицином [121]. При воздействии ацетилхлоридом и пятихлористым фосфором был получен продукт, который не удалось подвергнуть анализу, но который, судя по его свойствам, имел следующий состав: $C_4H_9—CHBr—CO—NH—CH_2COCl$. Этот продукт очень легко соединялся с эфирами аминокислот или полипептидов. Так, например, при реакции с этиловым эфиром глицина или эфиром глицил-глицина [122] образовывались следующие соединения:



$$C_4H_9—CHBr—CO—NHCH_2CO—NHCH_2CO_2C_2H_5,$$
$$C_4H_9—CHBr—CO—NHCH_2CO—NHCH_2CO—NHCH_2CO_2C_2H_5.$$

Путем омыления и последующей обработки аммиаком первое из этих соединений легко превращается в лейцил-глицил-глицин, а второе — в лейцил-диглицил-глицин. О том, что этот метод применим и при более сложных системах, свидетельствует поведение α-бромизокапронил-диглицил-глицина [123].

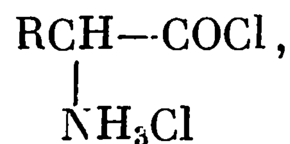
Получение хлорида удается здесь очень легко, последний же способен соединяться в щелочном растворе не только с эфиром гликоколла, но и с самим гликоколлом, а также с такими полипептидами, как глицил-глицин и диглицил-глицин.

Из полученных таким образом бромсоединений с помощью аммиака удалось создать полипептиды: лейцил-тетраглицил-глицин и лейцил-пентаглицил-глицин. Этот метод можно, естественно, использовать и для дальнейшего удлинения цепи. Он имеет лишь тот недостаток, что некоторые хлориды, особенно простые, растворимы в ацетилхлориде и при выпаривании раствора частично разлагаются.

---

[121] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3070.
[122] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 610.
[123] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 453.

При использовании данной реакции для аминокислот этот недостаток не мешает. Аминокислоты при этом, как подробно указывалось выше, превращаются в хлоргидраты хлоридов аминокислот с общей формулой



которые плохо растворимы в ацетилхлориде и потому их легко выделить [124]. Если затем эти хлорпроизводные ввести в реакцию с эфирами аминокислот при обычной температуре, то, как правило, с очень хорошим выходом образуются эфиры соответствующих дипептидов, из которых путем омыления можно получить собственно дипептиды.

Метод хлорирования оправдал себя для всех простых моноаминокислот. Он особенно важен и в случае оптически активных аминокислот, так как открывается новый путь синтеза оптически активных полипептидов [125]. К сожалению, этот метод неприменим для оксаминокислот и диаминокислот, так как в этом случае образуются фосфорсодержащие продукты.

Эта реакция находит, однако, общее применение в случае полипептидов. Так, лейцил-глицин и лейцин-диглицин могут быть переведены в соответствующие хлорпроизводные, которые путем соединения с эфирами лейцина и глицина дают три- или тетрапептиды.

По-видимому, для этого синтеза можно будет использовать вместо эфиров простых аминокислот эфиры полипептидов или вместо сложного эфира — щелочный раствор аминокислот и полипептидов.

Синтез оптически активных полипептидов

Поскольку встречающиеся в природе белки, а также продукты их расщепления — альбумозы, пептоны и т. п. — обладают оптической активностью, естественно, что главной целью синтеза является получение полипептидов, состоящих из природных оптически активных аминокислот. Поэтому я приложил большие усилия к тому, чтобы найти для этого по возможности больше практических методов.

Первый успех был достигнут при применении галогенацильного метода для активных аминокислот. Сюда относится синтез глицил-*l*-тирозина [126], глицил-аспарагина [127] и диглицил-цистина [128]. Сложнее дело обстояло с применением галогенацильных производных, содержащих асимметрический атом углерода, таких, например, как α-бромпропионилбромид или α-бромизокапронилхлорид, поскольку при их соединении с активной аминокислотой должна образовываться смесь из двух изомеров оптически активных галогенпроизводных или дипептидов. В отдельных случаях, как, например, с *d*- и *l*-лейциласпарагином, эти формы можно разделить путем кристаллизации,

[124] Ber. chem. Ges., 1905, 38, 606, 2914.
[125] Ber. chem. Ges., 1905, 38, 2921; 1906, 39, 453.
[126] Ber. chem. Ges., 1904, 37, 2495.
[127] Ber. chem. Ges., 1904, 37, 4587.
[128] Ber. chem. Ges., 1904, 37, 4577.

получив, таким образом, однородные оптически активные дипептиды [129]. Обычно же растворимость стереоизомерных соединений настолько сходна, что их разделение на основе этого признака не удается. На этом основании можно сомневаться в однородности некоторых ранее описанных активных полипептидов — лейцил-*l*-тирозина [130] и лейцил-аспарагиновой кислоты [131].

Особый случай представляют диаланил- и дилейцил-цистин, так как и здесь не исключается возможность возникновения своеобразной молекулы [132], содержащей как *d*-, так и *l*-формы аланила или лейцила.

Второй метод основан на применении оптически активных галогенацильных производных. С помощью левовращающего α-бромпропионилхлорида был выполнен синтез *l*-аланил-глицина [133]. К сожалению, однако, активные галогенацилхлориды, как и соответствующие галоген-жирные кислоты, труднодоступны, и даже в указанном случае дипептид содержит не природный *d*-аланин, а его оптический антипод.

Чтобы обойти эту трудность, я попытался произвести с помощью алкалоидов расщепление рацемических галогенацил-аминокислот, например α-бромизокапронил-глицина, на оптически активные компоненты, однако до сих пор мне не удалось добиться успеха.

Мне представляется весьма целесообразным применение для построения активных полипептидов уже упомянутых ранее хлоридов активных аминокислот. Этот метод был испытан в случае с *d*-аланином, хлорид которого соединяли с эфиром гликоколла, и *d*-аланином, в результате чего получали, с одной стороны, *d*-аланилглицин, а с другой — *d*-аланил-*d*-аланин. Поскольку этот метод, по всей вероятности, может быть применен для активных полипептидов, то он, по-видимому, будет играть еще более важную роль при получении сложных оптически активных форм.

С помощью описанных методов к настоящему времени удалось получить около 70 полипептидов самого разнообразного состава, которые я для простоты обозрения представил ниже [12*]. Для каждого соединения здесь указан основной литературный источник с теми же сокращениями, что и ранее (ср. с. 277).

Полипептиды

Дипептиды

Глицил-глицин (B. **34**,2870)
Глицил-*dl*-аланин (B. **37**,2489)
Глицил-*d*-аланин (не опубликовано)
dl-аланил-глицин (A. **340**,130) Фишер и Аксхаузен
d-аланил-глицин (B. **38**,2921)
l-аланил-глицин (A. **340**,165) Фишер и Варбург
Аланил-аланин (неакт.) (B. **38**,2376) Фишер и Каутч

[129] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4591, а также еще не опубликованные исследования Д. Кёнига.
[130] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2498.
[131] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4593.
[132] *Fischer*, *Suzuki*.— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4593.
[133] *Fischer*, *Warburg*.— Ann., 1905, **340**, 165.

d-аланил-*d*-аланин (B. 39,465)
d-аминобутирил-глицин (A. 340,182) Фишер и Раске
d-аминобутирил-*d*-аминомасляная кислота A } (A. 340,187)
» » » B } Фишер и Раске
Глицил-*dl*-лейцин (A. 340,157) Фишер и Варбург
dl-лейцил-глицин (A.340,144) Фишер и Бруннер
Аланил-лейцин A } (A. 340,154, 155) Фишер и Варбург
» » B }
Лейцил-аланин (A. 340,160) Фишер и Варбург
Лейцил-изосерин A } (A. 340,174, 175) Фишер и Келкер
» » B }
Лейцил-лейцин (B. 35,1104 и 37,2491)
Фенилглицил-глицин (A. 340,192) } Фишер и Шмидлин
Фенилглицил-аланин A } (A. 340,197) }
» » B }
Глицил-фенилаланин (B. 37,3313) } Лейкс и Судзуки
Аланил-фенилаланин (то же) }
Лейцил-фенилаланин A } (B. 37,3308) }
» » B }
Фенилаланил-глицин (B.38,2919)
Фенилаланил-фенилаланин (B. 37, 3068)
Глицил-*l*-тирозин (B. 37,2495)
Лейцил-*l*-тирозин (B.37, 2498)
Серил-серин (B. 38,1495) } Фишер и Судзуки
Изосерил-изосерин (B. 38,4193) }
Глицил-аспарагин (B. 37.4591) } Фишер и Кенигс
Лейцил-аспарагин (B. 37,4587) }
Фенилглицил-аспарагин (A. 340,199) Фишер и Шмидлин
Лейцил-аспарагиновая кислота (B. 37,4593) } Фишер и Кенигс
Аспарагил-моноглицин (B. 37,4594) }
dl-Пролил-аланин (B. 37,2845) Фишер и Судзуки
Лейцил-пролин (неакт.) (B. 37,3074) Фишер и Абдергальден

Дипептиды диаминокислот

Дипептид диаминопропионовой кислоты } (B. 38,4173)
Лизил-лизин } Фишер и Судзуки
Гистидил-гистидин }

Трипептиды

Диглицил-глицин (B. 36,2983 и 37,2500)
dl-Аланил-глицил-глицин (B. 36,2987)
Диаланил-аланин (B. 38,2384) Фишер и Каутч
dl-Лейцил-глицил-глицин (B. 36,2990)
Лейцил-аланил-аланин A } (B. 38,2381) Фишер и Каутч
» » » B }
Глицил-лейцил-аланин (A. 340,164) Фишер и Варбург
Аланил-лейцил-глицин (A. 340,150) Фишер и Бруннер

Лейцил-аланил-глицин А }
» » » В } (А.340,136, 137) Фишер и Аксхаузен

dl-фенилаланил-глицил-глицин (В. 37,3066)
Диглицил-фенилаланин (В. 37,3315) }
Лейцил-глицил-фенилаланин (В. 37,3314) }
Дилейцил-фенилаланин или }
Лейцил-α-лейцилфенилаланин (В. 37.3311) } Лейкс и Судзуки
Аспарагил-диаланин (В. 37,4597) Фишер и Кенигс

Тетрапептиды
Триглицил-глицин (В. 37,2501)
dl-лейцил-диглицил-глицин (В. 38,611)
Дилейцил-глицил-глицин (В. 37,2506)
Диглицил-цистин (В. 37,4577) }
Диаланил-цистин (В. 37,4579) } Фишер и Судзуки
Дилейцил-цистин (В. 37,4580) }

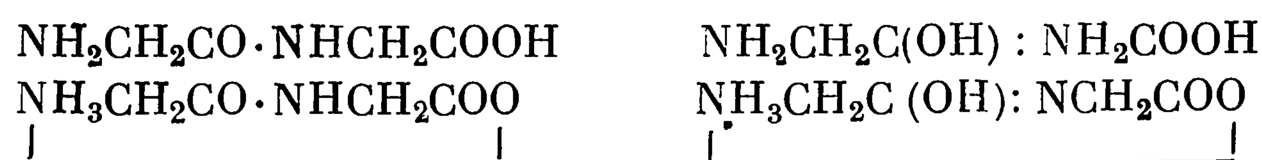
Пентапептиды
Тетраглицил-глицин (В. 37,2507)

Гексапептиды
Пентаглицил-глицин (В. 39, 472)
Лейцил-тетраглицил-глицин (В. 39,460)

Гептапептиды
Лейцил-пентаглицил-глицин (В. 39,461)

Структура полипептидов и дикетопиперазинов

Результаты синтеза и все известные до сих пор превращения полипептидов позволяют заключить, что аминокислоты связаны в них по типу амидов. Это же относится и к производным оксиаминокислот, например к лейцил-изосерину, для которых вторую возможность, а именно эфироподобные соединения компонентов, удалось исключить с помощью специального исследования [134]. Несмотря на такое упрощение, вопрос о структуре и возможности появления изомерных форм полипептидов все еще остается сложным, так как в этом случае как бы суммируются разногласия, существующие в отношении структуры амидов и аминокислот. Приходится считаться, с одной стороны, с возможностью существования лактамных и лактимных форм, а с другой — с наличием свободных аминокислот и интрамолекулярных солей. Если это учитывать, то для глицил-глицина можно предложить следующие четыре формулы:



Поскольку из имеющихся в нашем распоряжении данных нельзя сделать вывод в пользу какой-либо одной из этих формул, я пользуюсь первой лишь

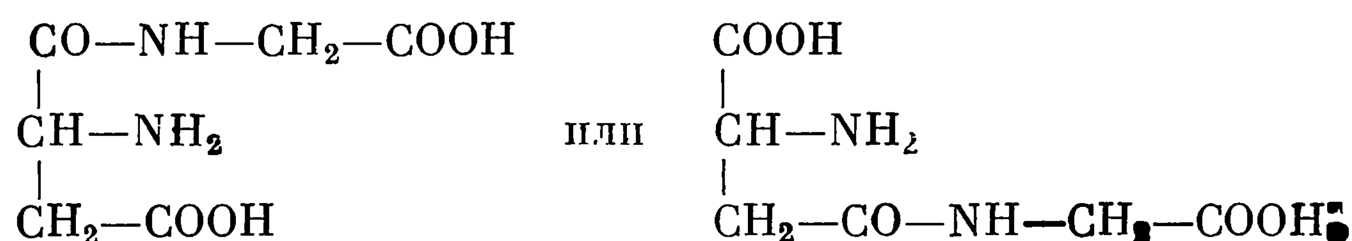
[134] Ann., 1905, 340, 177.

из соображения простоты, не считая, однако, излишним при изучении полипептидов помнить и об остальных формах, число которых естественно возрастает с увеличением размеров молекулы. Уже сейчас в отношении некоторых полипептидов были получены факты, свидетельствующие о различных состояниях. Так, лейцил-диглицил-глицин в аморфном состоянии легко растворим в спирте; если же его спиртовый раствор нагревать на водяной бане, то через некоторое время начинает выпадать кристаллический тетрапептид, который лишь с трудом растворим в спирте [135].

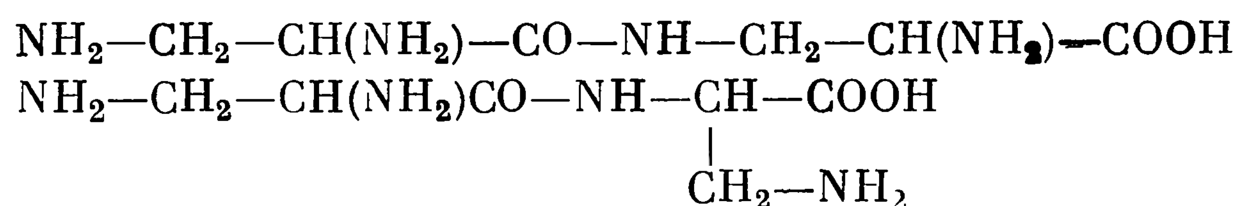
Особый вид изомерии, причина которой пока еще неясна, был выявлен у карбэтоксильных соединений полипептидов. Эта изомерия впервые наблюдалась на примере карбэтоксил-глицил-глицинового эфира. Полученная из него при омылении щелочами глицил-глицин-карбоновая кислота, $HO_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2H$, при воздействии спиртовым раствором соляной кислоты дает нейтральный сложный эфир, который является изомером исходного соединения. Я полагаю, что эти эфиры различаются между собой как α- и β-соединения, и оставляю решение вопроса об их структуре на будущее.

Аналогичную изомерию удалось наблюдать у карбэтоксил-диглицилглицинового эфира и, наконец, у соответствующих двойных амидов [136].

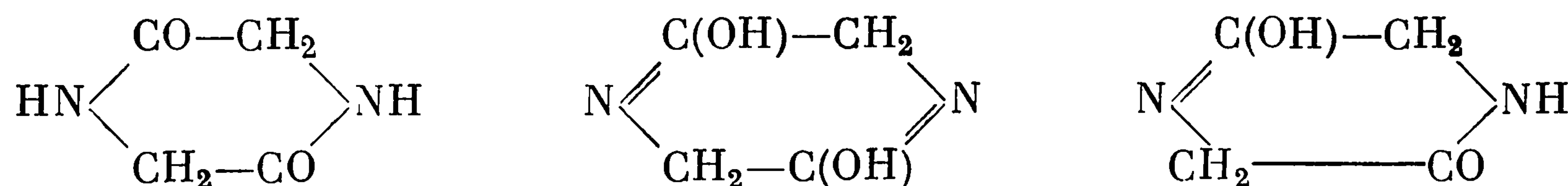
Еще одно осложнение, касающееся вопроса структуры полипептидов, возникает в том случае, когда они содержат в своем составе аминодикарбоновые кислоты или диаминокислоты. Так, для аспарагил-моноглицина остается открытым вопрос о выборе [137] между следующими двумя формулами:



Столь же трудно сделать выбор между формулами для дипептида диаминопропионовой кислоты [138]:



Близко к дипептидам стоят дикетопиперазины. И у этого класса соединений следует иметь в виду, кроме обычной кетоформы, енольную форму. Для самого простого соединения этого класса, глицинангидрида, следует учитывать три возможности:



[135] Ber. chem., Ges., 1905, **38**, 611.
[136] Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2096.
[137] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4594.
[138] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 4173.

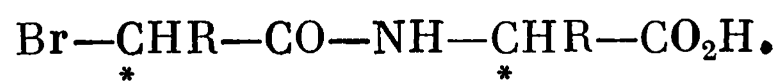
При расщеплении аланинангидрида под действием щелочей на самом деле происходит временное образование щелочного соединения, которое, хотя и не подвергалось анализу, но может с большой степенью вероятности считаться производным енольной формы [139].

Конфигурация полипептидов [140]

За исключением гликоколла, все α-аминокислоты, о которых главным образом и шла речь при рассмотрении данного синтеза, содержат асимметрический атом углерода. По известной формуле Вант-Гоффа, 2^n, можно рассчитывать число самостоятельных оптических изомеров для полипептидов. Например, дипептид, имеющий общую формулу



благодаря наличию двух, обозначенных звездочкой, асимметрических атомов углерода, может существовать в четырех активных формах, из которых каждые две способны давать рацемические соединения. При использовании рацемических исходных продуктов можно уже a priori ожидать образования двух изомерных неактивных веществ, которые должны появиться в виде галогенсодержащих промежуточных продуктов:



То же самое, естественно, относится и к превращению дипептида в трипептид, иными словами, к присоединению каждой последующей аминокислоты с асимметрическим атомом углерода. Этот тип изомерии был впервые описан у лейцил-фенилаланина [141]. К этому позже добавилось много новых примеров: лейцил-аланил-глицин, аланил-лейцин, α-аминобутирил-α-аминомасляная кислота, фенил-глицил-аланин, лейцил-изосерин [142], лейцил-аланил-аланин [143], и здесь следует упомянуть о том, что в пяти случаях разделение на изомеры удавалось уже на стадии галогенсодержащих промежуточных продуктов.

Приведенные соображения являются следствием теории асимметрического атома углерода, примененной специально к образованию полипептидов, и у меня не было оснований для аналогичных выводов в отношении образования обычных амидов. Вскоре после моей публикации Э. Мор [144] получил два изомера α-фенил-этиламида бензил-этил-уксусной кислоты. Но, как упоминалось в его второй работе, уже за три года до этого с такой изомерией столкнулись Киппинг и Халль при получении гидриндамидов фенилхлоруксусной кислоты [145]

---

[139] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 609, 2376.
[140] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2486.
[141] *Leuchs, Suzuki.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3306.
[142] Ann., 1905, **340**, 124.
[143] Ber. chem. Ges., 1905, **38**, 2375.
[144] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2703, 3470; J. prakt. Chem., 1905 (2), **71**, 305.
[145] J. Chem. Soc., 1901, **79**, 445.

Однако изучение строения полипептидов представляло в наше распоряжение значительно более богатый материал для освещения таких реакций, и потому мне удалось привлечь внимание к другому теоретически весьма важному моменту, а именно к вопросу о количественных соотношениях между обоими возможными изомерами. Поскольку часто выделяется лишь одна единственная форма, приходится признавать, что ей благоприятствуют условия данного синтеза и потому она образуется в преобладающем количестве (если не в чистом виде). Теоретически это можно объяснить следующими соображениями [146]. Когда в растворе встречаются неактивный хлорид и неактивная аминокислота, то процесс соединения осуществляется между четырьмя активными молекулами — d и l, с одной стороны, и d^I и l^I — с другой. Известно, однако, что стерическая изомерия не влияет на скорость реакции. Отчетливей всего это видно при действии ферментов, на что я многократно указывал [147]. Однако уже при взаимодействии простых молекул наблюдается та разница, пусть даже слабо выраженная, о которой писали Марквалд и Маккензи [148]. Поэтому можно себе представить, что реакции между обеими парами молекул протекают с различной скоростью и что поэтому из указанных двух рацемических соединений (dd^I, ll^I) и (dl^I, ld^I) одна пара образуется легче и потому в большем количестве. Этот вывод многократно подтверждался при работе по синтезу полипептидов: во всех случаях присутствия обоих изомеров количества их были, как правило, неодинаковыми. В том случае, когда удается изолировать лишь один продукт, установить его гомогенность значительно труднее, поскольку изомеры могут быть в такой мере сходными, что даже образуют смешанные кристаллы. Я укажу в этой связи на бромизокапронил-фенилаланин [149] и на бромизокапронил-изосерин [150], которые были распознаны как смеси при превращении каждого в два дипептида.

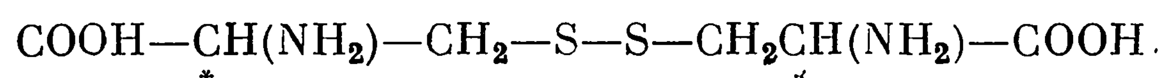
Особого обсуждения заслуживает вопрос о строении оптически активных полипептидов. Если оба компонента являются активными веществами, то образуется лишь один продукт. Например, аланил-аланин из *d*-аланилхлорида и эфира *d*-аланина является однородным оптически активным дипептидом, из которого при гидролизе может образоваться лишь *d*-аланин. По-иному обстоит дело, если один из компонентов активен, а другой является рацемическим. В этом случае следует ожидать возникновения двух оптически активных веществ, которые не являются, однако, оптическими антиподами. К таким относятся многочисленные комбинации активного тирозина, аспарагиновой кислоты с аланилом, лейцилом, фенилглицилом. Поскольку эти изомеры не являются оптическими антиподами, то можно разделить их путем простой кристаллизации. Действительно, это удалось в случае бромизокапрониласпарагина и привело к получению обоих однородных лейцил-ас-

---

[146] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2487.
[147] Z. physiol. Chem., 1898, **26**, 60.
[148] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2130.
[149] *Leuchs*, *Suzuki*.— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 3306.
[150] Ann., 1905, **340**, 172.

парагинов. В большинстве же случаев подобное разделение не было проведено и представляется не столь уж простым делом, поскольку изомеры, благодаря своему большому сходству, часто образуют смешанные кристаллы, к которым можно применить впервые использованное мной [151] выражение «частичная рацемия» и которые встречаются, как правило, в тех случаях, когда рацемическое соединение и его активный остаток не удается разделить путем кристаллизации на два изомера [152].

Особый случай, заслуживающий специального рассмотрения, представляют производные цистина. Эта аминокислота сходна в стереохимическом отношении с активной винной кислотой, что отчетливо показывает структурная формула:



$$COOH—\overset{*}{C}H(NH_2)—CH_2—S—S—CH_2\overset{*}{C}H(NH_2)—COOH.$$

Она состоит из двух одинаковых половин, в каждой из которых имеется помеченный звездочкой асимметрический атом углерода; поэтому безразлично, у какой аминогруппы происходит замещение. «Если же соединить цистин с двумя молекулами рацемического хлорангидрида, например α-бромпропионилхлорида, то возможно образование трех изомерных оптически активных продуктов. Если обозначить оба стереоизомера хлорангидрида буквами *d* и *l*, то для дибромпропионилцистина можно предложить три формы: *dd*-, *ll*-, *dl*-дибромпропионилцистин. Теоретически нельзя предсказать, в каких количественных соотношениях образуются эти три продукта; согласно имеющемуся опыту можно считать, что обе комбинации *dd* и *ll* образуются примерно в одинаковых количествах, комбинация же *dl* независима от остальных и может быть единственным продуктом реакции» [153].

Из трех известных в настоящее время полипептидов с участием цистина лучше и точнее других изучено диаланилпроизводное. Дибромпропионилцистин, из которого оно получено, образуется с выходом 71% и представляет собой внешне однородное вещество. При более подробном изучении его гомогенности на основании его выхода и приведенных выше соображений можно сделать вывод, что он является *dl*-соединением.

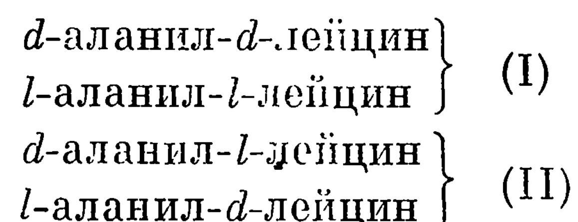
Для обозначения оптически активных полипептидов я буду пользоваться уже утвердившимися обозначениями активных аминокислот. В качестве примера приведу оба лейцилпроизводных аспарагина; они названы *l*-лейцил-*l*-аспарагин и *d*-лейцил-*l*-аспарагин. Лишь первое из них является производным встречающихся в природе обеих аминокислот — *l*-лейцина и *l*-аспарагина. Столь же просто и однозначно можно обозначить рацемические формы полипептида, содержащие всего один асимметрический атом углерода; например, *dl*-лейцил-глицин и глицил-*dl*-лейцин — два изомера неактивного дипептида.

Такого рода обозначение наталкивается на известные трудности, когда речь идет о рацемических формах с несколькими асимметрическими атомами

---

[151] Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 3225.
[152] См.: *Ladenburg*.— Ber. chem. Ges., 1898, **31**, 524, 937.
[153] *Fischer*, *Suzuki*.— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4576.

углерода. В качестве примера я приведу аланил-лейцин. Здесь возможны следующие четыре оптически активные формы:



Фигурными скобками объединены антиподные пары.

При желании вывести для рацемических форм сокращенные названия можно воспользоваться выражениями: *dl*-аланил-*dl*-лейцин, *dl*-аланил-*dl*-лейцин.

Такая номенклатура, естественно, применима лишь в тех случаях, когда конфигурация полипептида установлена. Пока это не сделано для различения изомеров, можно применять ничего не значащие буквы А и В.

Как правило, я пользовался буквой А для обозначения плохо растворимых соединений. Для установления конфигурации таких рацемических форм, несомненно, самым надежным является синтез оптически активных форм и их объединение в рацемическое соединение, однако этот способ весьма трудный и потому никогда не применяется.

Более удобный способ состоит в гидролизе полипептидов с помощью поджелудочной железы, при этом не затрагиваются связи *d*-аминокислот и образуются, судя по всем имеющимся данным, только активные аминокислоты, встречающиеся в природных белках. Поскольку из упомянутых аланил-лейцинов гидролизу подвергается лишь соединение А, то с некоторой степенью вероятности можно сделать вывод, что оно идентично приведенной выше форме (II), так как в ее составе содержится комбинация из двух природных аминокислот — *d*-аланила и *l*-лейцина [154].

Конфигурация 2,5-дикетопиперазина

Стереохимия этого кольцевого образования в значительной мере сходна с той, которая описана для соединений с открытой цепью, т. е. число оптических изомеров определяется и здесь исходя из числа асимметрических атомов углерода, которое для производных обычных аминокислот составляет 2. Ангидрид упомянутого выше аланил-лейцина может, стало быть, существовать в виде четырех оптически активных и двух рацемических форм, какие можно представить себе из четырех активных дипептидов при замыкании кольца.

Из них известна лишь одна рацемическая форма, образующаяся из лейцил-аланина путем плавления [155]. Полная однородность этого препарата представляется мне, вообще говоря, судя по новым данным, сомнительной, так как в других случаях приходилось наблюдать стерические превращения при высоких температурах плавления.

---

[154] *Fischer, Abderhalden.* — Z. physiol. Chem., 1905, **46**, 54.
[155] *Fischer, Warburg.* — Ann., 1905, **340**, 163.

Несколько по-иному обстоят дела с теми дикетопиперазинами, которые образованы из двух молекул одной и той же аминокислоты. Для них теоретически можно предусмотреть всего четыре формы: а именно два оптически активных антипода, наряду с соответствующим рацемическим соединением и неактивной нерасщепляющейся мезоформой, в которой замещенные находятся в *транс*-положении. Полученные до сих пор данные вполне согласуются с таким предположением.

Из *d*-аланил-*d*-аланина через сложный эфир был получен сильно активный *d*-аланинангидрид, который содержит обе метильные группы в *цис*-положении [156]. Такое же соединение, но несколько меньшей степени чистоты, образуется из этилового или, лучше, метилового эфира *d*-аланина при длительном нагревании до 100°. При обратном расщеплении *d*-аланинангидрида в активный дипептид под действием разбавленной щелочи при обычной температуре почти половина его подвергается рацемизации.

Еще до обнаружения активного аланинангидрида была обнаружена оптическая активность у более сложного дикетопиперазина — диэтилового эфира 2,5-дикетопиперазин-3,6-двууксусной кислоты, полученного из этилового эфира аспарагиновой кислоты путем нагревания [157].

Третий случай такого рода представляет активный глицин-*d*-аланинангидрид, который был, с одной стороны, получен мной и Абдергальденом [158] из шелка, а с другой — А. Шульце — из глицил-*d*-аланина.

Свойства полипептидов

Сравнение полученных веществ по их физическим свойствам выявляет некоторое сходство, однако отмечаются и существенные различия, сведения о которых могут оказаться необходимыми при дальнейшем экспериментальном исследовании соединений этого класса.

Большинство членов этой группы хорошо растворимо в воде. Тем большего внимания заслуживают исключения, к которым относятся из дипептидов: *dl*-лейцил-глицин, лейцил-аланин и лейцил-лейцин, а также фенилаланил-глицин, фенилаланил-фенилаланин и оба лейцил-фенилаланина; из трипептидов: лейцил-аланил-аланин А, фенилаланил-глицил-глицин, лейцил-глицил-фенилаланин; из тетрапептидов: дилейцил-глицил-глицин и, наконец, пента- и гексапептид гликоколла, который, в отличие от других глицилпроизводных, плохо растворяется даже в горячей воде.

Здесь уместно упомянуть о том, что полипептиды некоторых аминокислот, плохо растворимых в воде, оказываются очень хорошо растворимыми; примером тому могут служить глицил- и лейцил-тирозин; кроме того, следует упомянуть, что смешанные полипептиды, как правило, лучше растворимы, нежели формы, состоящие из одинаковых аминокислотных остатков [159].

---

[156] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 453.
[157] *Fischer, Königs.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4601.
[158] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 752.
[159] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 473.

Большинство искусственных полипептидов почти совершенно не переходит в абсолютный спирт. Исключение составляют лейцил-пролин, который очень хорошо растворим в спирте, а также в уксусном эфире.

Плохо растворимые в воде полипептиды легко растворяются как минеральными кислотами, так и щелочами, образуя при этом соли. Значительно лучше растворяются полипептиды в уксусной кислоте. Хорошим растворителем является во многих случаях спирт с добавлением небольшого количества нашатырного спирта, после выпаривания аммиака происходит, как правило, выпадение полипептида в осадок.

Отдельные полипептиды, например лейцил-диглицил-глицин, будучи в аморфном состоянии, растворимы в спирте, однако иногда при нагревании переходят в нерастворимое кристаллическое состояние.

Большинство полипептидов плавится лишь при температуре выше 200° при одновременном разложении (образование газа и, в большинстве случаев, приобретение более темной окраски). Некоторые полипептиды, в частности чистые производные глицина, подвергаются разложению, не плавясь. Самую низкую точку плавления — 116—119° имеет лейцил-пролин, который выделяется и по другим своим свойствам.

Большинство дипептидов при плавлении переходит частично или полностью в соответствующие дикетопиперазины. Для остальных полипептидов их изменение при нагревании еще недостаточно хорошо изучено.

В отличие от α-аминокислот, полипептиды имеют не сладкий, а слабогорький вкус или безвкусны.

Особенно горек на вкус лейцил-пролин. Изомерные полипептиды иногда сильно различаются по вкусу; так, лейцил-аланин безвкусен, а оба его изомера — аланил-лейцин — горькие. Поэтому по вкусу можно обнаружить во многих полипептидах присутствие сладких α-аминокислот. Следует заметить, что и природные пептоны имеют горький вкус.

В отличие от аминокислот, активные полипептиды, как правило, обладают резко выраженной способностью к оптическому вращению. В связи с этим я упомяну об активных аланил-глицине, *d*-аланил-*d*-аланине и обоих лейцил-аспарагинах. Способность к оптическому вращению у этого класса соединений, как и у других групп активных веществ, весьма изменчива. Мутаротация до сих пор не наблюдалась; но в разделе о более сложных соединениях я еще вернусь к тому, что появление оптической активности может служить признаком присутствия изменчивых изомеров.

Простые дипептиды ведут себя в отношении фосфорновольфрамовой кислоты примерно так же, как и α-аминокислоты. Способность выпадать в осадок, однако, с удлинением полипептида возрастает. Уже некоторые трипептиды, например лейцил-глицил-глицин, находясь в не сильно разбавленном растворе серной кислоты, легко осаждаются под действием фосфорновольфрамовой кислоты; данное явление наблюдается почти у всех тетрапептидов; в большинстве случаев образовавшиеся осадки растворяются в избытке осадителя. Не приходится удивляться тому, что производные диаминокислот особенно легко подвергаются такому осаждению.

Все обычные полипептиды при кипячении водного раствора с окисью ме-

ди приобретают синий, а иногда сине-фиолетовый цвет; этим они отличаются от циклических дикетопиперазинов, которые при кратковременном кипячении не дают такой окраски. И здесь исключение составляет лейцил-пролин, который благодаря своеобразной структуре, даже при длительном кипячении, не соединяется с окисью меди и потому не дает никакого окрашивания.

Большинство медных солей полипептидов хорошо растворимо в воде и очень плохо кристаллизуется. Некоторые растворяются в спирте; подвергнуть анализу до последнего времени удалось лишь немногие соединения, самое интересное из них — медная соль лейцил-глицина, имеющая несколько необычную формулу [160]:



$$(C_8H_{15}O_3N_2Cu)_2O + H_2O.$$

Более простое строение имеет соль фенилглицил-глицина, $C_{10}H_{10}O_3N_2Cu$, в которой два атома водорода пептида замещены на металл [161].

Медно-щелочные соединения, возникающие при так называемой биуретовой пробе, более интересны, чем чистые медные соли. Биуретовая проба, которая, как известно, считается характерной для природных пептонов, положительна также при целом ряде полипептидов.

Из чистых производных глицина она впервые появляется у тетрапептида; однако я наблюдал ее уже и у большинства трипептидов другого состава, иногда, правда, она была очень слабой. Как правило, проба эта значительно усиливается с увеличением длины цепи. Интересно отметить, что при этерификации карбоксила цвет становится более интенсивным, что легко видеть при сравнении триглицил-глицина с его этиловым эфиром, так называемым биуретовым основанием; это было показано в работе Курциуса. Аналогичное действие оказывает амидирование карбоксила [162].

Для практического применения этой пробы важно иметь в виду, что к сильному щелочному раствору полипептида соль меди надо добавить небольшими порциями, так как при избытке меди в некоторых случаях первоначально фиолетовый цвет переходит в синий. Из дипептидов эта реакция была до сих пор показана для производного диаминопропионовой кислоты, однако я должен при этом отметить, что однородность и чистота этого препарата не были доказаны.

Производные и гидролиз полипептидов

У полипептидов аминогруппы и карбоксильные группы играют ту же роль, что и у аминокислот, карбоксил может быть превращен в хлорангидридную группу, а тот факт, что в аминогруппу легко ввести галогенсодержащий кислотный радикал, отмечался уже при обсуждении методов синтеза. Сюда столь же легко могут присоединяться другие ацилы, что происходит

[160] Ann., 1905, **340**, 145.
[161] Ann., 1905, **340**, 193.
[162] Ber. chem. Ges., 1902, 35, 1105.

при встряхивании щелочного раствора полипептида с соответствующим хлорангидридом. Кроме бензоильных производных были получены также соединения β-нафталинсульфокислоты[163], которые в большинстве своем плохо растворимы в воде и потому пригодны для выделения, а также распознавания соответствующих полипептидов. Столь же легко в молекулу вводится карбэтоксигруппа, что осуществляется с помощью эфира хлоругольной кислоты[164].

Заслуживает упоминания, наконец, легкость образования соединений с фенилизоцианатом, что в данном случае, однако, не столь важно, как при выделении и выявлении аминокислот, поскольку здесь эти соединения не обладают никакими особенно интересными свойствами и не могут быть переведены в лучше кристаллизующиеся фенилгидантоины.

Несравненно более важное значение, как для выявления и разделения, так и для получения высших полипептидов, имеют их эфиры. Они образуются столь же легко, как соответствующие производные аминокислот, под действием спиртового раствора соляной кислоты. Следует избегать при этом длительного нагревания, учитывая опасность гидролиза полипептида. В отдельных случаях, когда сам полипептид не кристаллизовался, я использовал для анализа его эфир или соль этого эфира.

Особенно часто эфиры употребляли для дальнейшего синтеза или для получения других производных. Поэтому я кратко суммирую те изменения, которые у них к настоящему времени наблюдались.

Они легко омыляются под действием холодных разбавленных щелочей, причем гидролиз полипептида не происходит. Как это ни удивительно, при обработке горячей водой легкого омыления не происходит. При этом значительно чаще эфиры дипептида частично переходят в дикетопиперазины, а эфиры высших пептидов претерпевают сложное превращение, которое до сих пор еще недостаточно выяснено. Аналогичные превращения наблюдались у дипептидов диаминокислот и изосерина.

Под действием спиртового раствора аммиака эфиры дипептидов очень легко переходят в дикетопиперазины. Если аминогруппа замещена на кислый радикал, бензоил или карбэтоксил, то спиртовый аммиак и жидкий аммиак вызывают образование амида. Подобное превращение происходит при тех же условиях и с эфирами трипептидов. На этой особенности основан широко применимый метод отделения дипептидов от остальных полипептидов.

От эфиров аминокислот производные полипептидов отличаются нерастворимостью в петролейном эфире и слабой растворимостью в эфире. В хлороформе же, напротив, многие из них легко растворяются в большом количестве, и такие растворы неоднократно использовались для соединения с хлорангидридами при получении высших пептидов.

Об изменениях эфиров три- и тетрапептидов при нагревании сообщается в двух старых недостаточно полных работах Курциуса[165] и моих[166], о кото-

163 Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3786.
164 Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 2875.
165 Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 1300.
166 Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 2501.

рых упоминалось выше. Ранее, как тоже упоминалось, я подробно изучал этот процесс, протекающий у метилового эфира диглицил-глицина, и обнаружил, что этот эфир при отщеплении метилового спирта легко превращается в метиловый эфир пентаглицил-глицина [167].

Подобно аминокислотам полипептиды быстро реагируют с азотной кислотой, даже в холодном водном растворе; при этом образуется азот, однако надежда на то, что при этом проявится существенная разница между амино- и иминогруппами, не оправдалась. Опыты с обоими лейцил-изосеринами и с глицил-лейцином [168] показали, что не только амидная группа, но и непостоянная часть иминогрупп выделяется в виде азота. Под влиянием этих наблюдений возникают сомнения в правильности выводов, сделанных на основании отношения к азотной кислоте пептонов и белков и касающихся характера связи азота в этих соединениях.

Раствор обычных полипептидов в углекислом натрии при кратковременном стоянии на холоду не восстанавливает перманганата калия. Этим он сильно отличается от ненасыщенных соединений, часто образующихся в качестве побочных продуктов при синтезе полипептидов из галогенацилсоединений под действием аммиака, которые ведут себя по отношению к реактиву Байера как обычные ненасыщенные кислоты. Л. Поллак [169] недавно показал на примере глицил-глицина, что при длительном воздействии перманганата в водном растворе происходит окисление обычных полипептидов.

Что касается гидролиза, то искусственные полипептиды ведут себя аналогично пептонам или белкам. Кипячение на протяжении 5 ч с концентрированной соляной кислотой приводит к полному расщеплению на аминокислоты. При нагревании с 10%-ной соляной кислотой при 100° расщепление происходит значительно медленнее [170]. Медленно осуществляется и воздействие щелочей, и при обычной температуре действие избытка нормальной щелочи на обычные полипептиды столь слабо выражено, что даже через 24 ч почти не обнаруживается никаких изменений. Благодаря такой устойчивости и можно получать полипептиды из их эфиров и даже из формильных соединений путем обработки щелочами.

Наконец, самым интересным представляется поведение полипептидов в отношении пищеварительных ферментов, в частности сока поджелудочной железы. Подробное исследование, проведенное Абдергальденом и мной [171], которое охватывает двадцать девять полипептидов, показало, что характер воздействия сока поджелудочной железы зависит частично от природы аминокислот, частично от их расположения, от длины цепи и, наконец, особенно от конфигурации. Как правило, расщепляются только те комбинации, которые построены из встречающихся в природе оптически активных аминокислот. С помощью сока поджелудочной железы можно разделить полипептиды на биологически различные классы.

---

[167] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 471.
[168] *Fischer*, *Kölker*.— Ann., 1905, **340**, 177.
[169] Beitr. chem. Physiol. und Pathol., 1905, **7**, 16.
[170] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 466.
[171] Z. physiol. Chem., 1905, **46**, 52.

По-иному ведут себя полипептиды в отношении желудочного сока; до сих пор не удалось наблюдать гидролитического действия этого сока ни на один из пяти искусственных полипептидов. Можно, однако, надеяться, что продолжение этих опытов, особенно с высшими полипептидами, также приведет к положительным результатам и что, возможно, удастся провести четкую границу между желудочным и кишечным пищеварением.

БЕЛКИ

Можно предложить пути для аналитического изучения структуры белка с его сложно построенной молекулой. Однако при использовании самых разнообразных методов расщепления, которые до сих пор применялись с этой целью, ощутимые и надежные результаты были получены, как и при изучении полисахаридов, с использованием метода гидролиза. Как известно, этот метод приводит через различные промежуточные продукты (альбумозы, пептоны) к аминокислотам, которые рассматриваются подавляющим большинством специалистов как истинные компоненты белков. Мысль о том, что аминокислоты в этих сложных образованиях соединены ангидридоподобной связью, должна была возникнуть у большинства исследователей, работающих в этой области, хотя, как это будет показано далее, этим ни в коей мере не исчерпывались все возможности.

Мои исследования были направлены преимущественно на изучение продуктов гидролитического расщепления, поскольку я убежден, что именно таким образом можно быстрей всего найти правильный путь к изучению синтеза.

Известно, что гидролиз можно осуществлять с помощью кислот, щелочей и ферментов. Первый из этих методов быстрее всего приводит к образованию конечных продуктов, и потому я, как правило, прибегал к нему в тех случаях, когда занимался изучением аминокислот. Щелочи действуют медленнее, и их применение не имеет никаких преимуществ перед использованием кислот. Под действием ферментов гидролиз всегда происходит неполностью. Я буду рассматривать эти три метода каждый в отдельности.

При расщеплении большинства белков в качестве конечного продукта образуется сложная смесь аминокислот, разделение которых представляет далеко не легкую задачу. Для отдельных аминокислот, таких, например, как тирозин, цистин и аспарагиновая кислота, уже довольно давно известны легко осуществимые методы выделения, а для диаминокислот, аргинина, лизина и гистидина, благодаря усилиям А. Косселя, существует столь совершенный метод разделения, что было проведено их надежное количественное определение.

Чрезвычайно сложным было в прошлом разделение простых аминокислот, гликоколла и его гомологов, и тот, кто когда-либо пытался получить старыми методами кристаллы чистого лейцина, даже из богатой смеси, тот вынужден был горько сожалеть о несовершенстве метода разделения.

Я надеюсь, что описанные трудности в значительной мере преодолены благодаря новому методу разделения аминокислот, который я назвал «эфир-

ным методом» и который основан на фракционной перегóнке сложных эфиров. С помощью этого метода было достигнуто весьма надежное разделение, и аминокислоты, полученные из эфиров путем омыления, могут быть сравнительно легко выделены кристаллизацией или особыми методами осаждения.

Мне хотелось бы начать с точного описания метода и его различных модификаций, а затем уже суммировать результаты, достигнутые с его помощью.

Кислотный гидролиз белков и разделение аминокислот эфирным методом

Практически для гидролиза используются лишь соляная и серная кислоты. Последняя имеет то преимущество, что по окончании процедуры она может быть удалена с помощью гидроокиси бария. Однако, поскольку эта процедура все-таки весьма неудобна, серную кислоту применяют лишь тогда, когда нужно получить отдельные продукты, например тирозин и диаминотриокси-додекановую кислоту, путем прямой кристаллизации из водного раствора.

Мой опыт показывает, что расщепление лучше всего удается при 12—15-часовом кипячении белка с пятью-шестикратным количеством 25%-ной кислоты с обратным холодильником. Полученную кислую жидкость, при необходимости отфильтрованную, разбавляют двойным объемом воды и осаждают серную кислоту добавлением карбоната бария или концентрированного раствора гидроокиси бария. В заключение необходимо осадить с помощью серной кислоты перешедший в раствор барит. Чтобы исключить большие потери аминокислот, следует тщательно промыть и прокипятить с водой массивный осадок сульфата бария; это особенно важно для полного получения плохо растворимого тирозина.

Значительно удобнее пользоваться соляной кислотой, и ее следует использовать во всех случаях, в которых нет необходимости в получении тирозина и аналогичных продуктов. Для гидролиза белковое вещество заливают трехкратным количеством дымящей соляной кислоты (удельный вес 1,19), переливают в колбу и оставляют на некоторое время, часто встряхивая; при этом большая часть белка, а также такие устойчивые вещества, как фиброин, роговое вещество, переходят в раствор. Затем нагревают раствор до кипения и продолжают кипячение с обратным холодильником 5—6 ч. При этом часть соляной кислоты улетучивается в виде газа, и в конце концов остается кислота 25%-ной концентрации. В большинстве случаев раствор становится сначала темно-фиолетовым, а затем темно-коричневым. Часто при этом выпадают гуминовые вещества или вещества, сходные с жирными кислотами. Жидкость, прокипятив при необходимости с некоторым количеством животного угля, после охлаждения фильтруют через уплотненную бумагу или асбест и промывают небольшим количеством воды. Солянокислый раствор выпаривают либо на водяной бане в фарфоровой чашке, либо, лучше, в колбе при пониженном давлении. При высоком содержании глутаминовой кислоты ее рекомендуется выделять непосредственно в виде хлоргидрата. Для этого сильно концентрированный раствор еще раз насыщают

на холоду дымящей соляной кислотой и оставляют на несколько дней в холодильнике. Чтобы затем профильтровать образовавшуюся кристаллическую массу, рекомендуется добавить к ней примерно равный объем ледяного спирта, затем фильтровать и снова промыть колбу небольшим количеством такого же спирта. Солянокислая глутаминовая кислота легко подвергается очистке путем кипячения водного раствора с животным углем и повторного осаждения дымящей соляной кислотой.

Солянокислый маточный раствор, а при отсутствии больших количеств глутаминовой кислоты, исходный солянокислый раствор, служит для получения эфиров. Для этой цели раствор подвергают выпариванию при пониженном давлении, затем осадок заливают абсолютным спиртом и добавляют сухую соляную кислоту, не охлаждая, а в конце даже нагревая на водяной бане до насыщения. На 500 г белка используют 1,5 л спирта. Поскольку при этерификации образуется много воды, которая мешает реакции, рекомендуется произвести выпаривание солянокислого спиртового раствора в условиях сильно пониженного давления (15—30 мм) на бане, температура которой не превышает 50°. После этого осадок снова заливают 1,5 л абсолютного спирта и еще раз насыщают соляной кислотой. Повторение всей операции повышает выход эфира. Само собой разумеется, что можно сразу воспользоваться большим количеством спирта и тогда ограничиться однократной операцией этерификации. При этом, однако, не получается большой экономии времени, так как насыщение больших количеств жидкости соляной кислотой — операция не из простых.

Если в продукте содержится большое количество гликоколла, то последний лучше всего получать в виде солянокислого эфира. Для этого насыщенный соляной кислотой спиртовый раствор оставляют стоять 12 ч при 0°, введя в него небольшой кристаллик; для ускорения кристаллизации можно время от времени пошевеливать сосуд или прикасаться к его стенкам стеклянной палочкой. Солянокислую соль на холоду сливают и промывают холодным спиртом. Для очистки достаточно однократной перекристаллизации продукта из горячего спирта; полученный препарат имеет точку плавления 144° и может быть легко идентифицирован путем анализа.

Для того чтобы выделение было более полным, маточный раствор концентрируют, снова насыщают соляной кислотой и, добавив кристаллик, оставляют на несколько часов в охлаждающей смеси при частом встряхивании. Таким образом удается отделить большую часть гликоколла, что значительно облегчает последующее фракционирование эфиров. При малых количествах гликоколла в смеси не происходит кристаллизации; в этом случае его удается выделить после фракционирования эфира из первых порций дистиллята в виде солянокислого эфира. Отделенный от солянокислого эфира гликоколла спиртовый солянокислый раствор подвергается интенсивному выпариванию на водяной бане при сильно пониженном давлении и температуре не выше 40°; осадок содержит хлоргидрат эфиров остальных аминокислот. Свободные эфиры можно получить из него путем разложения либо концентрированными щелочами и эфиром, либо в спиртовом растворе с помощью определенного (взятого по расчету) количества алкилата натрия.

Я чаще применял первый метод, так как при этом происходит удаление тирозина и диаминокислот. Для этой цели густой сироп разлагают непосредственно в дистилляционной колбе, которая (удобства ради) должна содержать не более 250 г первоначального белкового вещества; сироп смешивают с половинным объемом воды и примерно полуторным объемом эфира, охлаждают в смеси льда с солью, добавляют столько крепкой NaOH, сколько нужно для нейтрализации свободной соляной кислоты, а затем избыток тонко измельченного твердого карбоната калия.

Цель этой операции — отделить слабоосновные эфиры аспарагиновой и глутаминовой кислот, которые особенно чувствительны к действию свободных щелочей. После тщательного встряхивания эфир сливают, заменяют новым и после повторного охлаждения добавляют к охлажденной массе несколькими порциями 33%-ный раствор NaOH и твердый карбонат калия. После каждого добавления сосуд сильно встряхивают, чтобы щелочь равномерно распределилась по всей массе, а образовавшийся свободный сложный эфир перешел в эфирный раствор. Целесообразно несколько раз обновлять эфир.

Количество щелочи должно быть таким, какое необходимо для связывания всей соляной кислоты, а карбоната калия надо добавлять столько, чтобы масса приобрела консистенцию густой кашицы, так как лишь при этих условиях удается выделить легко растворимые в воде сложные эфиры простых аминокислот. Совершенно по-иному обстоит дело при выделении таких аминокислот, как гликоколл, аланин и серин. На протяжении всей операции температура щелочной смеси должна быть, по возможности, низкой. Это достигается лишь путем многократного сильного встряхивания в охлаждающей смеси.

Слив вместе эфирные вытяжки, окрашенные в коричневый цвет, их встряхивают в течение 15 мин с карбонатом калия, затем сливают и высушивают в течение нескольких часов с помощью безводного сульфата натрия; другие высушивающие средства, например едкое кали, окись калия и бария и даже сам карбонат калия, при более длительном воздействии вызывают разложение некоторого количества сложных эфиров.

При выпаривании эфира в дистиллят переходят лишь небольшие количества эфиров гликоколла и аланина; если желательно не потерять их, то следует произвести обработку путем встряхивания с небольшим количеством разбавленной соляной кислоты. При выпаривании солянокислого раствора остаются хлоргидраты аминокислот.

Опасность потери аминокислот уменьшается, если выпаривание эфира производится при обычной температуре при пониженном давлении. При этом устраняется также возможность разложения некоторой части сложных эфиров под действием высокой температуры. Оставшиеся в виде темной маслянистой жидкости сложные эфиры подвергаются перегонке при пониженном давлении. Прежде я проводил эту операцию под таким давлением, которое можно создать с помощью водоструйного насоса (8—15 мм). Однако лучшие результаты удается получить, если для высоких фракций добиться снижения давления ниже 1 мм. Это легко осуществимо с помощью аппарата, который

был несколько лет назад описан мной и К. Харриесом [172]. Я пользуюсь случаем заметить, что другие методики, применяемые обычно с этой же целью, в данном случае непригодны, так как здесь приходится иметь дело с жидкостями, содержащими большие количества эфира, спирта и воды, а также с образованием небольшого количества газа. Все эти пары удается быстро удалить, лишь обеспечив достаточное охлаждение лучше всего потоком воздуха, и одновременную быструю эвакуацию содержимого сосуда.

Самой удобной представляется мне перегонка сначала с помощью водоструйного насоса, а затем под еще более пониженным давлением. Это обеспечивается следующей методикой.

Смесь сложных эфиров, по возможности освобожденная от этилового эфира путем выпаривания при обычной температуре в условиях давления, создаваемого водоструйным насосом, подвергается дальнейшей перегонке при том же давлении и одновременном нагревании на водяной бане и делится на три фракции (до 60, 80 и 100°); температуры даны для бани, а не для паров. Далее перегонку продолжают при давлении 0,5 мм до тех пор, пока при температуре кипящей воды она не прекращается. Затем заменяют водяную баню масляной, получая две — три фракции при доведении температуры до 160°. В настоящее время я считаю целесообразным подвергнуть общее количество сложных эфиров, полученных до 100°, дальнейшему фракционированию при давлении 10 мм над открытым пламенем горелки, используя при этом для обозначения фракций температуру паров. Число фракций и температурные интервалы зависят, естественно, от состава смеси. Как правило, получают четыре фракции в интервале от 40 до 100°. Кроме небольших количеств эфира гликоколла они содержат аланин, пролин, α-аминовалериановую кислоту, значительное количество лейцина, а иногда также изолейцин. Та часть, которая при давлении 0,5 мм кипит выше 100°, содержит главным образом сложные эфиры аспарагиновой и глутаминовой кислот, почти все количество фенилаланина, далее серин, иногда пирролидонкарбоновую кислоту в качестве продукта разложения эфира глутаминовой кислоты, а также продукт неизвестного состава.

В оставшемся после перегонки веществе, которое представляет собой темную затвердевающую на холоду, наподобие стекла, маслянистую массу, обнаруживаются, наряду с неизвестными веществами, изменчивые количества дикетопиперазинов, например лейцинимид.

Повторное фракционирование сложных эфиров, которые при давлении 0,55 мм кипят при температуре свыше 100°, не имеет существенного значения. Желательно, однако, произвести выделение сложного эфира фенилаланина, воспользовавшись его хорошей растворимостью в этиловом эфире. Для этого к смеси сложных эфиров (точка кипения 100—130°) добавляют четырех-пятикратное количество воды; при малом содержании фенилаланина раствор остается прозрачным, так как сложные эфиры аспарагиновой и глутаминовой кислот, а также серина и других оксиаминокислот хорошо растворимы в воде. При достаточно большом количестве фенилаланина его сложный эфир оказывается в водном растворе в виде масляной суспензии.

[172] Ber. chem. Ges., 1902, 35, 2158.

Полученную жидкость встряхивают с равным объемом этилового эфира, отделяют эфирный слой, который трижды подвергают встряхиванию с равными объемами воды. При этом сложные эфиры аспарагиновой и глутаминовой кислот, перешедшие в этиловый эфир, удаляются, и при выпаривании эфирного раствора остается в чистом виде сложный эфир фенилаланина.

Другой ценный метод разделения основан на нерастворимости сложного эфира серина в петролейном эфире. Если к содержащей его фракции добавить некоторое количество воды, а затем пяти — восьмикратный объем петролейного эфира, то эфир серина выпадает в виде маслянистых капель, тогда как эфиры лейцина, фенил-аланина и большей части аспарагиновой и глутаминовой кислот остаются в растворе. Выпавший эфир серина можно еще раз обработать при встряхивании петролейным эфиром, чтобы, по возможности, удалить все перечисленные выше примеси; полученный препарат можно использовать для выделения серина.

Разделив таким образом эфиры аминокислот, следует снова превратить их в аминокислоты. Для фракций, кипящих при температуре ниже 100°, это достигается путем многочасового кипячения с обратным холодильником в пятикратном количестве воды. Об окончании омыления можно судить по исчезновению щелочной реакции. Во время этой операции из фракции, содержащей большое количество лейцина, происходит выпадение плохо растворимых аминокислот.

Омыление фракций, содержащих глутаминовую и аспарагиновую кислоты, осуществляется при помощи гидроокиси бария, так как при кипячении с водой реакция останавливается в результате образования кислых сложных эфиров, присутствие которых затрудняет идентификацию аминокислот. Поэтому к водному раствору соответствующих эфиров, образовавшемуся после отделения эфира фенилаланина, добавляют избыток сильно концентрированного раствора гидроокиси бария и нагревают на водяной бане в течение 1—1,5 ч. В присутствии больших количеств аспарагиновой кислоты при этом происходит выпадение аспарагиновокислого бария, который, как правило, в значительной части состоит из рацемических веществ. Этот осадок можно отфильтровать и из него известным способом выделить непосредственно аспарагиновую кислоту. Водный раствор освобождают от барита серной кислотой и выпаривают под пониженным давлением.

Омыление эфира фенилаланина осуществляют путем однократной или двукратной обработки концентрированной соляной кислотой. При этом получают солянокислую соль, которую легко очистить путем кристаллизации из крепкой соляной кислоты.

При всех описанных процедурах необходимо, конечно, считаться с возможными изменениями эфиров аминокислот. Целесообразно поэтому ускорять перегонку и по возможности быстро производить омыление эфиров по окончании их разделения, самое позднее — в течение 42 ч для низкокипящих фракций.

Для идентификации отдельных аминокислот служит целый ряд методов.

Выделение эфиров из неочищенной смеси хлоргидратов с помощью щелочей, карбоната калия и этилового эфира имеет то преимущество, что при этом

удаляются тирозин, эфир которого образует соединение со щелочами, и производные диаминокислот, которые плохо растворимы в этиловом эфире. Этот способ имеет, однако, тот недостаток, что под влиянием щелочей разрушается некоторое количество получаемых сложных эфиров, что затрудняет последующую экстракцию с помощью этилового эфира. Чтобы восстановить эти потери, можно прибегнуть к насыщению соляной кислотой щелочной массы, к которой добавлено большое количество карбоната калия и после того, как от нее отделен этиловый эфир. Затем производят выпаривание, при котором удаляется хлористый калий, потом осадок переводят спиртом в раствор и с помощью щелочи повторяют этерификацию и выделение эфира. При этом, конечно, снова наблюдаются потери, но они не столь велики. Этот метод, однако, связан с большими трудностями из-за необходимости применения больших количеств концентрированных растворов соляной кислоты.

В некоторых случаях поэтому мне представляется более удобным для получения аминокислот выделять эфиры из хлоргидратов не при помощи щелочей, а путем использования этилата натрия. Для этой цели густой сироп, содержащий смесь солянокислых эфиров и освобожденный от избытка соляной кислоты интенсивным выпариванием, растворяют в пятикратном количестве абсолютного спирта. В полученной жидкости, взяв небольшую ее пробу, определяют содержание хлора и добавляют на холоду столь же хорошо охлажденный 3%-ный спиртовый раствор натрия в соответствующем (по расчету) количестве, при непрерывном помешивании. При этом выпадает в осадок значительное количество поваренной соли, которую отделяют и промывают холодным абсолютным спиртом. Спиртовый раствор выпаривают при сильно пониженном давлении. Так как при этом в дистиллят переходят не очень большие количества эфиров аминокислот, то его после добавления соляной кислоты подвергают выпариванию, получая в результате хлоргидраты аминокислот. Сложные эфиры, оставшиеся после отгонки спиртом, подвергают перегонке, сначала воспользовавшись водоструйным насосом, а затем при давлении 0,5 мм доводя температуру бани до 160°. Остающийся после перегонки осадок в этом случае значительно больше, так как он содержит диаминокислоты, тирозин и другие более сложные соединения, которые при других методах остаются в водно-спиртовом растворе. При таком методе уменьшается потеря сложных эфиров, связанная с омылением, однако для высококипящих фракций имеется другая опасность увеличения потерь, связанная с дистилляцией, так как у смеси сложных эфиров в этом случае значительно более сложный состав.

Как легко понять, эфирный метод можно комбинировать с получением тирозина и диаминокислот.

В этом случае гидролиз осуществляют серной кислотой, отделяют, как это описано выше, тирозин путем кристаллизации, переводят в осадок из фильтрата, подкисленного серной кислотой, диаминокислоты, воздействуя фосфорновольфрамовой кислотой, удаляют баритом из оставшегося после повторного фильтрования раствора избыток фосфорновольфрамовой кислоты, а избыток барита серной кислотой и обрабатывают последний фильтрат по схеме эфирного метода.

Пользуясь этой сложной методикой, следует иметь в виду, что в качестве примеси к тирозину кроме диамино-триокси-додекановой кислоты имеется некоторое количество плохо растворимых моноаминокислот, в частности лейцина. Кроме того, не надо забывать, что при осаждении фосфорновольфрамовой кислотой, если раствор недостаточно разбавлен, часть моноаминокислот легко переходит в осадок. И наконец, необходимо особо тщательное отделение и промывание осадка фосфорвольфрамата (для этого лучше всего использовать пресс), поскольку этот осадок может заключать в себе значительные количества маточного раствора.

По всем этим причинам комбинированный метод необходимо применять лишь в тех случаях, когда приходится работать с малым количеством материала, что заставляет быть особо бережливым. Во всех других случаях рекомендуется проводить пробы на тирозин, диамино- и моноаминокислоты в трех раздельных навесках.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МОНОАМИНОКИСЛОТ

После описанного выше разделения с помощью эфиров выделение отдельных продуктов продолжает оставаться нелегкой задачей, особенно если речь идет о полуколичественном исследовании. Мне представляется целесообразным суммировать здесь эти специальные методы, которые, конечно, подвергаются тем или иным конкретным модификациям.

Гликоколл

Для его определения лучшим средством является получение в виде хлоргидрата сложного эфира. Этим способом большие количества гликоколла могут быть получены, как описано выше, путем кристаллизации непосредственно из смеси неочищенных эфиров. Меньшие количества обнаруживаются лишь после фракционирования сложных эфиров в первых фракциях или в тех фракциях, которые получаются при выпаривании этилового эфира и спирта. Даже те небольшие количества гликоколла, которые могут быть присоединены к аланину при его получении из сложного эфира, лучше всего выделяются в форме хлоргидрата сложного эфира. Однократная или двухкратная перекристаллизация соли из горячего абсолютного спирта дает чистый препарат, который можно легко идентифицировать по точке плавления 144° (с поправкой 145°) и по результатам анализа.

Этот метод позволяет почти количественно определять аминокислоту, давая тем лучшие результаты, чем больше количество гликоколла. В специально проведенных контрольных опытах [173] удалось при наличии в белке 20% гликоколла выделить около $^4/_5$ этого количества в виде хлоргидрата сложного эфира из смеси солянокислых эфиров, а при последующем фракционировании свободных эфиров было найдено еще некоторое количество. Хлоргидрат сложного эфира имеет формулу $C_4H_{10}O_2NCl$ и содержит 53,8% гликоколла.

[173] Z. physiol. Chem., 1902, 35, 229.

Все более богатые углеродом аминокислоты встречаются в белках в оптически активной форме; однако при гидролизе под действием кислот происходит частичная рацемизация. Поэтому всегда приходится иметь дело со смесью рацемических и активных форм, что сильно затрудняет выделение путем кристаллизации. К этому вопросу я еще вернусь впоследствии.

Аланин

Эта аминокислота находится преимущественно в той фракции сложных эфиров, которая получается при 40—60° (давление 10 мм) и может быть получена в чистом виде после омыления водой, особенно когда содержание аланина сравнительно велико. Иногда при первых кристаллизациях вместе с аланином выделяется лейцин или аминовалериановая кислота. Из следующих фракций аланин получается в более чистом виде при условии предварительного тщательного отделения гликоколла. В противном случае рекомендуется прибегать к повторной этерификации и отделению гликоколла в форме хлоргидрата сложного эфира. Солянокислый маточный раствор затем подвергается выпариванию, а свободная аминокислота выделяется из хлоргидрата путем кипячения с окисью свинца и последующей кристаллизации. В маточном растворе может также содержаться пролин, что затрудняет получение последних порций аланина. В этом случае целесообразно выпарить водный раствор до сухого состояния, а затем, растворив осадок в пяти — десятикратном количестве абсолютного спирта, тщательно его прокипятить. Само собой разумеется, что эту процедуру можно провести предварительно, не затратив усилий на фракционную кристаллизацию. Выбор той или иной модификации зависит от количественных соотношений и должен решаться в каждом конкретном случае. Аланин лучше всего идентифицировать путем анализа после определения точки плавления. Неочищенная аминокислота, как правило, представляет собой смесь оптически активных и рацемических форм. При оптическом исследовании солянокислого раствора [174] обычно обнаруживается незначительное вращение, соответствующее чистому солянокислому *d*-аланину ($[\alpha]_D^{20°} = +10{,}3°$). Только в тех случаях, когда содержание активной аминокислоты велико, как, например, в шелке, ее удается получить путем кристаллизации из воды. Если желательно получить дальнейшие доказательства присутствия аланина, то можно рекомендовать получение бензоильного соединения при помощи бикарбоната и бензоилхлорида и его анализ. При этом следует иметь в виду, что точка плавления препарата может оказаться нечеткой, как это часто бывает в случаях смеси оптически активных и рацемических форм.

Пролин (пирролидон-α-карбоновая кислота)

Эта аминокислота хорошо растворима в воде и находится главным образом в тех фракциях, которые содержат лейцин и аминовалериановую кисло-

---

[174] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 464.

ту, однако в небольшом количестве примешивается и к аланину. Ее получают выпариванием водного раствора соответствующих фракций; отфильтровав затем кристаллический осадок и высушив, делят его на мелкие порции и тщательно кипятят после добавления пятикратного количества абсолютного спирта. Спиртовые экстракты различных фракций объединяют, выпаривают до сухого состояния, перерастворяют кристаллические осадки в пятикратных количествах абсолютного спирта. При этом, как правило, остается небольшое количество аминокислоты. Выпаривание спиртовых растворов и последующее растворение в спирте можно повторять несколько раз. В результате получают препарат, состоящий главным образом из пролина, однако, опять-таки, в виде смеси активной и рацемической форм. Чтобы разделить эти формы, растворяют полученную массу в воде и кипятят около получаса с избытком окиси меди. Темно-голубой фильтрат выпаривают на водяной бане и, разделив осадок на отдельные порции, тщательно растворяют их в пятикратном количестве горячего абсолютного спирта; операцию повторяют дважды. При этом большая часть рацемической медной соли пролина остается в осадке, а из горячего фильтрата часто удается получить еще небольшое количество соли. Эта медная соль подвергается очистке путем перекристаллизации из горячей воды и идентифицируется в анализе (содержание кристаллизационной воды и меди). Качественно пролин распознается много раньше по характерному запаху пирролидина, который появляется при выпаривании медных солей. В спиртовом маточном растворе находится медная соль активного пролина. Спирт после выпаривания растворяют в воде, разлагают сероводородом и выпаривают фильтрат под пониженным давлением. Теперь пролин полностью должен раствориться в абсолютном спирте; если этого не происходит, то это означает, что в нем содержится примесь какой-либо из обычных аминокислот. Пролин можно выделить в кристаллическом виде из спиртового раствора или с помощью пиридина из концентрированного водного раствора и определить точку плавления. Удобнее, однако, выделять не чистое соединение, а получать его фенилгидантоин [175], имеющий постоянную точку плавления (144°) и потому легко идентифицируемый.

Количественное определение пролина не точно; можно получить, однако, сопоставимые величины, если взвесить тщательно высушенный продукт, который полностью растворим в спирте; дело в том, что незначительные ошибки, связанные с примесями, компенсируются потерями, происходящими при выделении и фракционировании сложных эфиров. Более точным, конечно, является результат взвешивания рацемической пролиновой меди, однако оно не имеет значения, поскольку соотношение рацемических и активных форм непостоянно и потому речь может идти лишь об общем выходе пролина. Последний дается поэтому, как правило, по весу полностью растворимого в спирте неочищенного препарата.

---

[175] Z. physiol. Chem., 1901, 33, 168.

α-Аминовалериановая кислота

Эта аминокислота находится вместе с лейцином в тех фракциях сложных эфиров, которые кипят при 60—90°, ее выделение представляет большие трудности, и при малых количествах, как правило, не удается. Для выделения этой аминокислоты я использовал фракционную кристаллизацию свободных аминокислот и медных солей. Дать рекомендации, которые были бы пригодны для всех случаев, невозможно, так как условия существенно меняются в зависимости от количества. Для идентификации пригоден прежде всего элементарный анализ, а затем определение оптического вращения в солянокислом растворе. Легче всего мне удалось выделить эту аминокислоту путем гидролиза вещества рога, и потому я отсылаю читателя к соответствующей публикации [176]. Но даже в этом случае трудно было утверждать, что речь идет об абсолютно чистом продукте. Напротив, были получены данные о том, что соединение, по всей вероятности, имеет структуру α-амино-изовалериановой кислоты. Эта аминокислота в солянокислом растворе оптически более активна, чем лейцин. Ее отделение от лейцина представляет особые трудности в связи с тем, что она образует с лейцином смешанные кристаллы и что такие же смешанные кристаллы образуются при получении медных солей обеих аминокислот [177]. Аминовалериановая кислота содержится в меньших количествах также и в аланиновой фракции и при кипячении пролина со спиртом переходит в небольшом количестве в раствор. Легче изолировать α-аминовалериановую кислоту, если подвергнуть ее смесь с лейцином предварительной рацемизации, как это будет описано; в этом случае очищенная путем кристаллизации аминокислота способна превращаться в фенилгидантоин [178].

По наблюдениям Косселя и Дэкина [179] выделение аминовалериановой кислоты легче осуществить из некоторых протаминов, например сальмина, чем из обычных белков, поскольку в этом случае отсутствует лейцин.

Лейцин

Эта аминокислота находится главным образом в тех фракциях смеси сложных эфиров, которые кипят при 70—90° (давление 10 мм). Поскольку количество лейцина в большинстве белков сравнительно велико, его удается получить, как правило, легко и в значительном количестве путем кристаллизации аминокислотных препаратов, регенерированных из сложных эфиров; при этом всегда получают *l*-лейцин, который в солянокислом растворе вращает плоскость поляризации вправо. При исследовании же препарата оптическими методами выясняется, что он неоднороден. У плохо растворимых фракций оптическое вращение слабо выражено, поскольку в них со-

---

[176] *Fischer E.*, Dörpinghaus Th.— Z. physiol. Chem., 1902, 36, 469.
[177] Z. physiol. Chem., 1901, **33**, 162.
[178] *Fischer E.*— Z. physiol. Chem., 1901, **33**, 160; 1902, **36**, 470.
[179] Z. physiol. Chem., 1903, **40**, 565.

держится сравнительно большое количество рацемических соединений; хорошо растворимые фракции часто обладают резко выраженными оптическими свойствами. Поскольку при элементарном анализе получаются точные величины, вполне вероятно, что в данном случае имеет место примесь открытого Ф. Эрлихом [180] и тщательно исследованного *d*-изолейцина, который, согласно интересным наблюдениям этого исследователя, является, по-видимому, составной частью большинства белковых веществ. Я не занимался более тщательно отделением этого вещества от лейцина и должен ограничиться здесь замечанием, что те препараты, которые я или мои сотрудники получали как лейцин, на самом деле, возможно, представляют собой смесь лейцина и изолейцина.

Получение чистого лейцина из белков значительно облегчается, если отказаться от выделения активных веществ и сначала подвергнуть подлежащую разделению смесь аминокислот полной рацемизации. Это происходит при известном, предложенном Э. Шульце методе нагревания с баритом до 160—180°. Для больших количеств я проводил эту процедуру в автоклаве, используя в качестве сосуда фарфоровый бюкс, на который барит при высоких температурах действует в меньшей степени, чем на стекло. Поскольку лейцин даже в присутствии барита с трудом растворяется в воде, я, как правило, брал на 1 часть неочищенной аминокислоты 20 частей воды и 2—3 части кристаллического гидрата окиси бария. Нагревание при 170—175° в течение 24 ч приводит к полной рацемизации. Удаление барита из водного раствора проще всего произвести добавлением угольной кислоты; при этом следует заметить, что рацемический лейцин плохо растворим даже в горячей воде. Поэтому осаждение барита лучше всего производить в разбавленном горячем растворе. При выпаривании жидкости, отфильтрованной от карбоната бария, прежде всего кристаллизуется плохо растворимый рацемический лейцин, который надежнее идентифицируется путем перевода в фенилгидантоин, а также в бензоил- или бензолсульфосоединение, так как все эти производные имеют определенную точку плавления. Присутствующая в качестве примеси в исходном продукте аминовалериановая кислота в своей рацемической форме значительно лучше растворима в воде и потому остается в маточном растворе. То же относится и к изолейцину.

Учитывая указанные трудности получения чистого лейцина (особенно в активной форме) из смеси аминокислот, можно понять, что о точном количественном определении этой аминокислоты не может быть и речи. Величины, приводимые для лейцина в многочисленных опубликованных нашим институтом данных о гидролизе белков, касаются частично очищенных препаратов, которые чаще представляют собой смесь с изолейцином и значительным количеством аминовалериановой кислоты. Несмотря на это, приводимые величины в большинстве случаев, по-видимому, не слишком высоки, так как при выделении и фракционировании сложных эфиров, а также при последующей кристаллизации аминокислот неизбежны значительные потери.

---

[180] Ber. chem. Ges., 1904, 37, 1809; Z. Vereines Rübenzuckerind., 1905, 539; Chem. Cbl., 1905, 11, 156.

Фенилаланин

Описанное выше отделение сложных эфиров этой аминокислоты бывает настолько полным, что очистка ее не представляет трудностей. Достаточно подвергнуть полученный путем омыления соляной кислотой хлоргидрат однократной перекристаллизации из крепкой соляной кислоты, затем произвести выпаривание с избытком нашатырного спирта, удалить осадок хлористого аммония небольшим количеством ледяной воды и осадить аминокислоту из горячего водного раствора спиртом. Такой препарат дает, как правило, при элементарном анализе четкие величины; однако представляет собой смесь активной и рацемической форм. Мне удалось найти четкую качественную пробу на фенилаланин, превращая его в фенилацетальдегид [181]. Для этой цели аминокислоту растворяют в разбавленной серной кислоте, добавляют избыток бихромата калия и кипятят до появления легко заметного, очень характерного запаха альдегида. Проба возможна даже при очень малых количествах фенилаланина.

Для количественного определения фенилаланина можно воспользоваться прямым взвешиванием неочищенного продукта, оставшегося после выпаривания сложного эфира с соляной кислотой, так как при тщательном проведении разделения сложных эфиров никакой другой аминокислоты не обнаруживается. Само собой разумеется, что такое определение не позволяет избежать ошибок, поскольку при выделении и фракционировании сложного эфира неизбежны потери. Если ради точности желательно получить еще одно производное фенилаланина с определенной точкой плавления, то я бы рекомендовал произвести рацемизацию аминокислоты и превратить ее в фенилизоцианатное соединение, или в гидантоин [182].

Аспарагиновая кислота

При разделении сложных эфиров эта аминокислота остается в смеси с глутаминовой кислотой и серином; при описанном выше омылении эфиров гидратом окиси бария часть аспарагиновой кислоты нередко осаждается в виде плохо растворимой соли бария. Ее превращение в свободную кислоту и полная очистка последней путем кристаллизации представляют немалые трудности. Как уже упоминалось, кислоты, полученные из соли бария, представляют собой главным образом рацемические формы. Для получения оставшейся в растворе части аспарагиновой кислоты барит осаждают серной кислотой, а затем выпаривают жидкость. При достаточно больших количествах аспарагиновой кислоты оставляют ее медленно кристаллизоваться, после чего ее можно подвергнуть очистке, растворив в горячей воде. Часто к этой аминокислоте примешивается глутаминовая, от последней ее следует отделить с помощью крепкой соляной кислоты, в которой солянокислая глу-

---

[181] Z. physiol. Chem., 1901, 33, 174.
[182] Z. physiol. Chem., 1901, 33, 173.

таминовая кислота плохо растворима. Выделение аспарагиновой кислоты затрудняется также присутствием серина; в этом случае целесообразно провести разделение аспарагиновой кислоты и серина уже на стадии сложных эфиров, воспользовавшись петролейным эфиром. Для аспарагиновой кислоты характерны, с одной стороны, образование плохо растворимой медной соли, а с другой — резко выраженный кислый вкус, чем она отличается от глутаминовой кислоты и, конечно, также от простых аминокислот.

Глутаминовая кислота

При больших количествах этой аминокислоты ее проще всего получить путем прямого осаждения в виде плохо растворимого хлоргидрата после гидролиза белка соляной кислотой; это было подробно описано выше. Остаток этой кислоты обнаруживается после разделения сложных эфиров в смеси с аспарагиновой кислотой, и в большинстве случаев здесь рекомендуется повторное осаждение крепкой соляной кислотой. Для этой цели неочищенную смесь обеих кислот растворяют в небольшом количестве крепкой соляной кислоты, оставляют для охлаждения, насыщают при необходимости дымящей соляной кислотой и помещают на лед или в охлаждающую смесь на 1—2 ч. Даже при наличии малых количеств глутаминовой кислоты она выпадает в виде хлоргидрата, извлекается фильтрованием через асбест и подвергается очистке путем перекристаллизации из очень крепкой соляной кислоты. Чтобы получить из хлоргидрата свободную глутаминовую кислоту, его растворяют в небольшом количестве воды и добавляют столько щелочи, сколько нужно для связывания соляной кислоты. Плохо растворимая в холодной воде глутаминовая кислота при достаточных концентрациях выпадает в виде кристаллов. Чтобы получить из фильтрата, оставшегося от солянокислой глутаминовой кислоты, аспарагиновую кислоту и другие аминокислоты, его выпаривают, растворяют осадок в воде и удаляют хлор путем кипячения с окисью свинца. Очистка глутаминовой кислоты из хлоргидрата предусматривает, естественно, тщательное предварительное отделение фенилаланина на стадии сложных эфиров, так как солянокислая соль фенилаланина плохо растворима в избытке соляной кислоты. Удобным признаком, по которому можно определить глутаминовую кислоту, служат своеобразный пресный и очень слабо кислый вкус; более надежным методом определения является, конечно, элементарный анализ свободной кислоты или ее хлоргидрата. При наличии больших количеств глутаминовой кислоты возможно сравнительно точное количественное определение, так как ее получение в виде хлоргидрата из исходной смеси продуктов расщепления дает хорошие результаты. Количественное получение этой аминокислоты из смеси сложных эфиров, напротив, никогда не бывает полным. Выход, как правило, может быть значительно выше, когда осадок, оставшийся после дистилляции сложного эфира, подвергают кипячению в течение нескольких часов с баритовой водой, а затем производят осаждение глутаминовой кислоты в виде хлоргидрата из фильтрата, из которого предварительно удален барит.

Серин

Сложный эфир этой аминокислоты оказывается преимущественно во фракции, полученной при температуре бани 100—130° (давление 0,5 мм). Об осаждении этой аминокислоты из смеси сложных эфиров с помощью петролейного эфира упоминалось выше. Неочищенный сложный эфир содержит при этом кроме серина различные количества эфиров аспарагиновой или глутаминовой кислот, а также продукты неизвестного состава. Его подвергают омылению полуторачасовым нагреванием в избытке концентрированной баритовой воды на водяной бане. Затем полностью осаждают барит серной кислотой и выпаривают из фильтрата под пониженным давлением. При последующем кипячении осадка в абсолютном спирте часть примесей переходит в раствор, серин же остается в осадке. Последний растворяют в небольшом количестве воды, отфильтровывают от плохо растворимого осадка, обрабатывают животным углем и оставляют просветленную и выпаренную жидкость для кристаллизации [183]. Препарат идентифицируют по точке плавления и разложения (около 245°) и по данным элементного анализа.

Если желательно получить какое-либо производное этой аминокислоты, то я рекомендовал бы выбрать β-нафталинсульфосоединение [184]. Полученный таким образом серин оптически неактивен и идентичен синтетическому рацемическому соединению. Я полагаю, однако, что в белках эта аминокислота содержится в оптически активной форме, рацемизация же наступает лишь при гидролизе. Быть может, среди продуктов расщепления присутствует оптически активная форма, которая, возможно, не так легко кристаллизуется и потому не была до сих пор обнаружена.

Если количество серина сравнительно мало, то присутствующие в качестве примесей другие аминокислоты, в частности аспарагиновая и глутаминовая, мешают кристаллизации. В этом случае необходимо отделить эти примеси с помощью медной соли и хлоргидрата, как это осуществляется при выделении серина из казеина. За деталями я отсылаю читателя к соответствующему сообщению [185].

Оксипролин
(оксипирролидин-α-карбоновая кислота)

Получение этой аминокислоты требует больших усилий и потому до сих пор производилось лишь в редких случаях (желатин, казеин, оксигемоглобин, эдестин). Метод ее получения основан на удалении всех других аминокислот частично путем кристаллизации, частично этерификацией, а частично осаждением фосфорновольфрамовой кислотой. Из последнего маточного раствора можно получить оксипролин путем кристаллизации [186]. Для этерификациия рекомендовал бы β-нафталин-сульфосоединение [187].

[183] Z. physiol. Chem., 1902, 36, 472, 473.
[184] Ber. chem. Ges., 1902, 35, 3784.
[185] Z. physiol. Chem., 1903, 39, 156.
[186] Ber. chem. Ges., 1902, 35, 2660.
[187] Ber. chem. Ges., 1902, 35, 3785.

Тирозин

Получение этой аминокислоты после гидролиза белка серной кислотой было упомянуто выше и не составляет ничего нового. Мне представляется здесь уместным подчеркнуть, что неочищенный тирозин может содержать много разных примесей, и получение чистого препарата — дело не столь простое, как это принято считать.

Присутствующий часто в качестве примеси лейцин лучше всего удалять предложенным Габерманом и Эренфельдом [188] методом — путем кипячения с ледяной уксусной кислотой; при этом, возможно, удаляются и некоторые другие продукты. Но и после этого во многих случаях оказывается необходимым повторное растворение в кипящей воде, чтобы получить препарат, чистый для анализа.

Легче всего получить чистый тирозин из шелка, так как в последнем содержится лишь небольшое количество других, плохо растворимых в воде аминокислот, таких, например, как лейцин и фенилаланин. Следует, однако, заметить, что даже такой тирозин оптически не совсем однороден и содержит небольшие, не всегда одинаковые количества рацемической формы. Если желательно полностью избежать рацемизации тирозина или вообще аминокислот, то следует производить гидролиз белка с помощью ферментов; для шелка это, к сожалению, до сих пор осуществить не удалось.

Диамино-триокси-додекановая кислота

Этим наименованием Абдергальден и я обозначили аминокислоту состава $C_{12}H_{26}N_2O_5$, образующуюся из казеина и присутствующую в качестве примеси в неочищенном препарате тирозина. Она отличается от тирозина способностью осаждаться фосфорновольфрамовой кислотой. Судя по содержанию водорода, эта аминокислота является производным насыщенной жирной кислоты и содержит группы, которые включены в само название. Структура этой аминокислоты и особенно ее связь с жирной кислотой до сих пор не выяснены. Мы считали, что это вещество отличается от казеиновой кислоты, которая за несколько месяцев до нашего сообщения была описана Скраупом [189], так как не только по составу, но и по свойствам оно сильно отличается от препарата Скраупа. Однако из частной переписки с Скраупом выяснилось, что его казеиновая кислота при тщательной очистке становится настолько сходной с одним из наших препаратов, что возникает мысль об их возможной идентичности.

Если мы, несмотря на это, оставляем выбранное нами название, то делаем это потому, что в нем отражен состав соединения. К этому следует добавить, что наше исследование проводилось совершенно независимо от работы Скраупа и что методы выделения наших препаратов ничего общего не имеют с методами последнего.

---

[188] Z. physiol. Chem., 1902, **37**, 18.
[189] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 1596.

Эта аминокислота образует плохо растворимую медную соль с замещением на металл двух атомов водорода. Из этого ни в коей мере не вытекает ее двухосновной характер, или, иными словами, наличие двух карбоксилов указывает, что она ведет себя подобно изосерину[190].

Для выделения этой аминокислоты наш метод представляется мне более удобным, чем метод Скраупа.

Цистин и диаминокислоты

Относительно выделения цистина мне не удалось собрать никаких новых данных. Я сошлюсь поэтому на подробное исследование К. А. Мернера[191]. То же относится и к диаминокислотам — аргинину, лизину и гистидину, для которых, благодаря прекрасным исследованиям Дрекселя, Э. Шульце, Хедина и особенно А. Косселя, мы располагаем хорошим количественным методом выделения.

Триптофан

Триптофан настолько легко обнаруживается в белках, благодаря известной цветной реакции, что нет необходимости в новых пробах. Поэтому я такими пробами и не занимался и сошлюсь на прекрасное исследование Ф. Г. Гопкинса и С. В. Коула (J. Physiol., **27**, 418 и **29**, 451).

В последнее время Скраупу[192] удалось получить из казеина и клея несколько аминокислот. Затем Вольгемут[193] обнаружил в осадке сложных эфиров, полученных при гидролизе белков печени, еще одну аминокислоту. С этими веществами я лично не работал, а описание, приводимое упомянутыми авторами, таково, что повторить выделение этих веществ не представляется возможным. Поэтому я не могу судить о надежности указанных наблюдений.

Результаты использования метода этерификации

В доказательство плодотворности метода этерификации мне хотелось бы суммировать достигнутые с его помощью результаты.

Этот метод позволил мне открыть в качестве продукта расщепления белка пролин, как в оптически активной, так и в рацемической форме, последняя форма была незадолго до этого синтетически получена Вильштеттером[194], а затем мной[195]; был открыт также оксипролин. Диамино-триокси-додекановая кислота, напротив, была найдена без применения метода этерификации.

Значительно более эффективным оказался, однако, метод в выделении известных аминокислот. Если в прежние времена довольствовались обычно указанием на присутствие тирозина, лейцина и аспарагиновой кислоты, а гликоколл и глутаминовую кислоту обнаруживали лишь в тех случаях,

---

[190] *Fischer E., Leuchs H.*— Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3795.
[191] Z. physiol. Chem., 1901, **34**, 207.
[192] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 1596; Monatsh. Chem., 1904, **25**, 633; 1905, **26**, 1343.
[193] Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4362.
[194] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 1160.
[195] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 455.

когда они находились в больших количествах, то в настоящее время мы в состоянии с большой степенью точности выявлять все перечисленные моноаминокислоты, в каких бы малых количествах они ни имелись.

В частности, следует еще указать, что аланин и серин, из которых первый прежде был всего один раз с достоверностью обнаружен в фиброине шелка, а второй — в шелковом клее, в настоящее время признаны составными компонентами всех обычных белков и по широте распространения превосходят даже гликоколл. То же относится к фенилаланину, который был выделен Э. Шульце всего один раз среди продуктов расщепления растительного белка и который сейчас легко обнаруживается во всех исследуемых на его присутствие белках; он также широко распространен, как близкий ему по составу тирозин, вместе с которым он, как правило, встречается как ароматический компонент белковых молекул.

Точно так же обнаружение α-аминовалериановой кислоты в прежние времена представляло чрезвычайные трудности и удавалось лишь в редких случаях. Благодаря методу этерификации и эта задача в значительной мере облегчилась. Наконец, этот метод позволил не только просто выявлять гликоколл, но и определять его количественно.

Та картина распределения моноаминокислот в белках, которую мы получили с помощью этого метода, в значительной мере отличается от прежних представлений, и если точность количественных данных еще оставляет желать лучшего и не вполне соответствует действительному положению вещей, то относительные показатели могут иметь уже сейчас весьма важное значение. Я мог бы поэтому сопоставить различные соображения, касающиеся связи природных аминокислот между собой и углеводами [196]. Наиболее важные из них я хочу здесь повторить и дополнить.

Закономерное присутствие лейцина, аланина и серина объясняется, повидимому, наличием тесной связи с углеводами. Молекула лейцина содержит столько же атомов углерода, сколько их в глюкозе, аланин и серин имеют вдвое меньше атомов углерода, т. е. столько, сколько содержится в молочной кислоте или глицерозе. Тот факт, что углеродная цепь в лейцине, в отличие от нормальной цепи глюкозы, разветвляется, не может рассматриваться как возражение против сказанного выше, поскольку известно на примере сахарина, что и у углеводов из нормальной углеродной цепи легко образуется аномальная.

α-Аминовалериановая кислота находится в тех же взаимоотношениях с пентозами, в каких лейцин — с гексозами.

Фенилаланин и тирозин содержат наряду с ароматическим остатком группу, состоящую опять-таки из трех атомов углерода. Цистин, точно так же как серин, является производным аланина.

Глутаминовая и аспарагиновая кислоты могут возникать путем окисления из аминовалериановой кислоты, а также из лейцина. Само собой разумеется, что это относится также и к диаминокислотам — лизину и аргинину. Я хотел бы, однако, упомянуть о том, что на возможную связь этих оснований с лей-

[196] *Fischer E.*, *Abderhalden*.— Z. physiol. Chem., 1902, 36, 276.

цином и углеводами указывал уже Коссель[197], который именно поэтому назвал их гексоновыми основаниями. Несколько особняком стоит, по-видимому, гликоколл, который в некоторых важных для живого организма белках либо вовсе отсутствует, либо содержится в очень небольших количествах.

Особого упоминания заслуживает также вопрос о роли оксиаминокислот, простейший представитель которых — серин — широко распространен. Я убежден, что в белковых веществах будут найдены и другие представители этого класса соединений, так как они образуют своего рода мост между углеводами и простыми аминокислотами, между которыми существует еще такой промежуточный продукт, как глюкозамин.

Я прекрасно сознаю, что подобные рассуждения не имеют под собой твердой почвы, однако не считаю их бесполезными, поскольку они являются стимулом для дальнейших экспериментальных исследований. А необходимость установления химического перехода между тремя обширными классами органических соединений — углеводами, белками и жирами — требует особых доказательств. Однако я пользуясь здесь случаем высказать свою точку зрения, что подобные спекуляции часто бесцельны; литература последних лет содержит тому достаточно предостерегающих примеров.

Метод этерификации был применен мною, а отчасти моими сотрудниками и особенно Э. Абдергальденом, для исследования многочисленных белков, и мне представляется целесообразным привести следующий суммарный список, который составлен в хронологическом порядке и все ссылки в котором даются на Zeitschrift für physiologische Chemie.

Казеин	(**33**, 151; **35**, 227; **39**, 155; **42**, 540)
Фиброин шелка	(**33**, 177; **35**, 221 и **39**, 155)
Шелковый клей	(**35**, 221)
Яичный альбумин	(**33**, 412; **46**, 24)
Клей (желатин)	(**35**, 70 и **42**, 543)
Рог	(**36**, 462)
Оксигемоглобин	(**36**, 268 и **37**, 484)
Эдестин	(**37**, 499; **40**, 249 и **44**, 265, 284)
Сывороточный альбумин	(**37**, 495)
Зеин	(**37**, 508)
Сальмин	(**41**, 55)
Гистон из зобной железы	(**41**, 278)
Эластин	(**41**, 293)
Глиадин	(**44**, 276)
Сывороточный глобулин	(**44**, 23)
Овомукоид	(**44**, 44)
Белок из семян сосны	(**45**, 273)
Конглютин	(**45**, 479)
Кератин из лошадиной шерсти и из гусиных перьев	(**46**, 31; **46**, 40)
Белок Бенс-Джонса	(**46**, 125)

[197] Z. physiol. Chem., 1898, **25**, 175.

ГИДРОЛИЗ БЕЛКОВ ЩЕЛОЧАМИ ИЛИ ФЕРМЕНТАМИ

Расщепление белков под действием щелочей известно почти так же давно, как и кислотный гидролиз. Особенно много этим методом пользовался Шютценберже, который применял для расщепления белка концентрированную баритовую воду и проводил гидролиз под давлением при температуре 200°, получая при этом многие вторичные продукты.

Я провел несколько раз гидролиз казеина с помощью KOH специально, чтобы показать, что и в щелочном растворе образуется пролин [198]. Гидролиз при этом происходит медленнее, чем под действием кислоты; при нагревании казеина с пятикратным количеством 10%-ного раствора NaOH при 100° биуретовая реакция исчезла лишь примерно через 65 ч и из полученной таким образом жидкости не удавалось выделить даже незначительные количества пролина.

Несравненно большее значение имеет расщепление белков пищеварительными ферментами. Совместно с Э. Абдергальденом я провел большое число опытов по действию ферментов поджелудочной железы [199], одних или в комбинации с пепсином и соляной кислотой [200].

Когда процесс расщепления был впервые доведен до исчезновения биуретовой реакции, среди продуктов гидролиза с помощью существующих методов не удавалось обнаружить пролина и фенилаланина, в то время как другие моноаминокислоты, такие, как аланин, лейцин, глутаминовая и аспарагиновая, при этом возникали. Однако нашелся более сложный «абиуретовый» продукт, который был сходен с искусственно полученными полипептидами и который при гидролизе под действием соляной кислоты давал наряду с аланином, лейцином, глутаминовой и аспарагиновой кислотами большое количество пролина и фенилаланина. Эти наблюдения распространяются на казеин, эдестин, гемоглобин, сывороточный глобулин, яичный альбумин и фибрин.

Последовательное расщепление пепсином и панкреатином позволяло обнаружить среди продуктов расщепления довольно большое количество пролина и фенилаланина, тогда как количество веществ, сходных с полипептидами, было невелико. На этом основании мы пришли к выводу, что, по всей вероятности, пролин действительно является составной частью белковой молекулы и что далее, соответственно старым взглядам Кюне, расщепление ферментами не приводит к полному распаду белка на аминокислоты. Устойчивая часть белка не является, однако, как предполагал Кюне, обычным пептоном, а представляет собой абиуретовый продукт, характеризующийся присутствием в нем пролина и фенилаланина.

Конечный результат не зависит от того, происходил ли гидролиз под действием кислот, щелочей или ферментов. Конечный продукт расщепления белка — это аминокислоты, которые образуются в значительных количествах во всех трех случаях. Насколько нам известно, единственное исключение

---

[198] Z. physiol. Chem., 1902, 35, 227.
[199] Z. physiol. Chem., 1903, 39, 81.
[200] Z. physiol. Chem., 1903, **40**, 215.

составляет триптофан, который при гидролизе под действием кислот в значительной части разрушается. Я считаю, однако, вполне возможным, что нам удастся найти и другие легко разрушающиеся продукты расщепления белка, которые при мягком действии ферментов могут сохраняться, а под действием сильных кислот и щелочей разрушаться. Уже одно это может служить основанием для дальнейших подробных исследований в области ферментативного гидролиза.

Так как аминокислоты являются до сих пор важнейшими продуктами гидролиза белка, структура которых известна, то вопрос о том, представляют ли они действительно составную часть белковой молекулы, заслуживает подробного обсуждения не только в общем, но и для каждого отдельного продукта. Из литературы мне стало ясно, что большинство исследователей, занимающихся этим вопросом, склоняются к той точке зрения, что аминокислоты, образующиеся при ферментативном гидролизе, несомненно, являются составной частью белковой молекулы. Единственным известным мне исследователем, который не разделяет этого мнения, а предполагает, что при расщеплении ферментами в молекуле белка происходит сложная перегруппировка атомов, является О. Лев [201]. Но, поскольку его соображения не подкрепляются серьезными аргументами, я считаю целесообразным на этом больше не останавливаться.

У меня также нет ни малейшего сомнения в том, что тирозин, лейцин, аланин, триптофан и т. д., которые так легко образуются при расщеплении белка ферментами сока поджелудочной железы, действительно являются его составными частями, и получение искусственных полипептидов, а также отношение последних к соку поджелудочной железы могут служить убедительным подтверждением этой старой и весьма правдоподобной точки зрения. То, что касается тирозина и лейцина, следует отнести и к гликоколлу и фенилаланину, хотя при расщеплении ферментами поджелудочной железы они либо не обнаруживаются, либо встречаются в небольших количествах.

Опыт работы с искусственными полипептидами, состоящими из гликоколла и фенилаланина, позволяет сделать вывод, что некоторые природные ди- и трипептиды этих аминокислот отличаются особой устойчивостью к действию сока поджелудочной железы.

Более остро стоит вопрос в отношении пролина и оксипролина. Я сам обнаружил их в качестве первых продуктов гидролитического расщепления белка и подчеркивал возможность того, что пирролидиновое кольцо образуется вторично из других лабильных групп под действием кислоты [202]. Я предпринимал даже попытку превратить путем кипячения с кислотой аргинин и орнитин в пролин, однако — безуспешно. Когда впоследствии при гидролизе казеина щелочью был обнаружен пролин [203] и когда в опытах Абдергальдена и моих [204] эта аминокислота была найдена при комбинированном расщеплении

---

201 Chemiker-Ztg, 1905, N 44, 604.
202 Z. physiol. Chem., 1901, 33, 169.
203 Z. physiol. Chem., 1902, 35, 227.
204 *Fischer, Abderhalden.*— Z. physiol. Chem., 1903, 40, 215.

под действием пепсина, соляной кислоты и панкреатина, мысль о вторичном возникновении показалась мне весьма маловероятной. В последнее время этот вопрос снова поставил С. П. Соренсен [205] после того, как им было сделано интересное наблюдение: полученная им синтетическим путем α-амино-δ-оксивалериановая кислота при выпаривании с крепкой соляной кислотой частично превращалась в рацемический пролин. Но до тех пор, пока аналогичное превращение не будет установлено при нагревании со щелочами или при последовательном действии пепсина, соляной кислоты и панкреатина, а также до тех пор, пока сама амино-оксивалериановая кислота не будет обнаружена среди продуктов расщепления белка, приведенные мной основания в защиту первичной природы пролина не потеряют силу. Я считаю, однако, вполне возможным, что и пролин, и амино-оксивалериановая кислота являются составными частями белка и что в организме они могут возникнуть друг из друга, либо по крайней мере пролин из амино-оксивалериановой кислоты. Если все же считать, что пролин и оксипролин являются лишь вторичными продуктами, обнаружение их среди продуктов расщепления белка не потеряет своего значения для физиологической химии, так как они косвенно привлекают внимание к определенным первичным продуктам и указывают на возможность возникновения в организме производных пирролидина из белков.

Пептоны и альбумозы

Известно, что гидролитический распад белков происходит в несколько этапов, среди которых ферментативные процессы особо тщательно изучались специалистами физиологической химии. Однако, полностью отдавая должное работам Кюне, Гофмейстера, Неймейстера, я не могу отказаться от убеждения, что применявшиеся ими методы осаждения не давали возможности получить в чистом виде продукты из той сложной смеси веществ, которая возникла при расщеплении белков, и потому разного рода альбумозы и пептоны, о которых говорят физиологи, для химиков представляют лишь неразделимую смесь. Ближайшие цели исследований в этой области должны состоять в том, чтобы выделить из этой смеси химически определимые однородные вещества. По всей вероятности, без создания новых эффективных методов разделения это не удастся. Мой собственный опыт в этой области еще весьма скуден.

Кроме упомянутых выше экспериментов по перевариванию казеина, при которых было обнаружено абиуретовое вещество типа полипептида, я занимался еще в содружестве с П. Бергелем [206] последовательным гидролизом фиброина шелка, применив при этом, по-моему впервые, комбинацию трех методов гидролиза — кислотой, щелочами и ферментами.

Нерастворимый во всех индифферентных растворителях фиброин легко растворяется в дымящей соляной кислоте и при этом образуется вначале, по данным Вейля [207], так называемый серикоин. Последний подвергается даль-

---

[205] Trav. Laborat. Carlsberg, 1905, 6, 137.
[206] Vortrag zu Karlsbad, 1902; Chemiker-Ztg, 1902, N 80.
[207] Ber. chem. Ges., 1888, 21, 1407.

нейшему гидролизу, превращаясь в пептоноподобный продукт. Из него с помощью панкреатина нам удалось получить тирозин. Образовавшийся продукт продолжал давать реакции пептона. При нагревании с баритовой водой он, однако, вскоре терял характерную способность к биуретовой реакции; из полученного в результате препарата нам удалось путем кристаллизации и последующего выявления выделить β-нафталинсульфосоединение и вещество, которое, судя по анализу и результату гидролиза, было производным дипептида, образованного гликоколлом и аланином.

Однако поскольку идентификация этого вещества с помощью синтетически полученных β-нафталинсульфопроизводных глицин-*d*-аланина и *d*-аланилглицина не удалась [208], а получение больших количеств чистого вещества натолкнулось на серьезные трудности, эти исследования остались, как я и ожидал, незаконченными. В последнее время я совместно с Абдергальденом возобновил их и нам удалось, применив более усовершенствованный метод разделения дипептидов, высших пептидов и аминокислот, получить большое количество глицил-*d*-аланина-ангидрида и со значительной долей вероятности доказать присутствие глицил-*d*-аланина среди продуктов расщепления фиброина шелка [209].

Я надеюсь, что этот факт не останется одиноким, он положит начало рациональной обработке тех сложных смесей, о которых я упоминал выше.

Структура и систематика белков

В химической и физиологической литературе нет недостатка в различного рода соображениях, касающихся строения белковых веществ. Можно встретить все переходы от скромных высказываний о цепях аминокислот до самых фантастических структурных формул. Мне удалось составить мнение, что большинство исследователей сходится на том, что в белковой молекуле аминокислоты соединены в цепи амидными связями. Наиболее подробно эта идея была разработана Гофмейстером [210], однако, он, конечно, не будет претендовать на авторство в этом вопросе, поскольку все синтетические опыты соединения аминокислот, и среди них обнаружение глицил-глицина [211], которые предшествовали его публикации, базировались на той же идее.

Большое сходство искусственно полученных полипептидов с пептонами, особенно в том, что касается их отношения к панкреатическому соку поджелудочной железы, а также получение глицил-*d*-аланин-ангидрида из шелка можно рассматривать как новое убедительное подтверждение этих взглядов. Тот факт, что с помощью такого рода цепей из известных в настоящее время природных аминокислот можно теоретически вывести огромное количество белков, очевиден и в популярной форме подробно излагался Гофмейстером. Особенно впечатляющей становится картина, если упомянуть об участии

---

[208] Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2592.
[209] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 752.
[210] Vortrag aur der Naturforscher-Versammlung zu Karlstad, 1902.
[211] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 2868.

аминодикарбоновых кислот (аспарагиновой и глутаминовой), а также диаминокислот (лизина, аргинина и т. д.).

Мне хотелось бы здесь обратить внимание на то, что простое образование амидов не является единственным способом соединения в молекуле белка. Напротив, я считаю вполне вероятным, с одной стороны, что образуется пиперазиновое кольцо, разрыв которого под действием щелочей и последующее восстановление из дипептидов или из сложных эфиров я столь часто наблюдал в искусственно созданных соединениях, и, с другой стороны, что многочисленные гидроксильные группы оксиаминокислот ни в коей мере не могут быть индифферентными группами в молекуле белка. Последние могут путем внутримолекулярного образования ангидридов превращаться в группы простых или сложных эфиров, а если предположить, что полиокси-аминокислоты также являются возможными составными частями белка, то разнообразие возможных связей еще возрастет. Нет никаких оснований распространяться по поводу этих соображений, однако мне представляется целесообразным указать на различные возможности, чтобы избежать односторонних взглядов, которые могут послужить препятствием для дальнейших экспериментальных исследований.

При создании белков и их различных сложных производных природа, насколько нам известно, проявила все свои химические способности, и если бы органическая химия и биология ограничились изучением лишь некоторых типов, то это противоречило бы всем традициям обеих наук.

Как можно видеть из обилия аминокислот и их постоянно меняющихся количественных соотношений, состав белков значительно более разнообразен, чем состав углеводов и жиров. Если при этом учесть разнообразие возможных связей, о котором я упоминал выше, то можно понять, почему белки являются той химической структурой, которая способна решить все разнообразные задачи, возложенные на них природой.

Что касается классификации белков, то в этом отношении мне нечего добавить к докладу Косселя [212] «О современном состоянии химии белка», который был прочитан им четыре года назад. Его точка зрения о том, что химическая систематика должна прежде всего учитывать характер и количество аминокислот, образующихся при полном гидролизе и лишь во вторую очередь считаться с альбумозами и пептонами, остается справедливой до сих пор. Увеличилось лишь число моноаминокислот и изменилось представление об их распространении, благодаря использованию метода этерификации. Если не считать протаминов, то в белках моноаминокислоты значительно преобладают над диаминокислотами, а в составе отдельных опорных структур, например в фиброине шелка, самые простые из них — гликоколл, аланин, серин и тирозин — занимают главное место.

Несмотря на чрезвычайно большой интерес, какой представляет для биологии высокое содержание диаминокислот в протаминах, предложение Косселя признать существование «протаминового ядра» во всех белках и принять это за отправной пункт химической систематики, преждевременно.

[212] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 3214.

Не исключена возможность, что небольшие количества диаминокислот в фиброине шелка или в некоторых растительных белковых веществах представляют собой лишь примеси; ведь сам Коссель справедливо подчеркнул необходимость учитывать особую склонность белков к образованию смешанных кристаллов и так называемых твердых растворов. Но если даже рассматривать диаминокислоты как составные части молекул, то они могут располагаться в этих гигантских комплексах вовсе не так, как в протаминах. По крайней мере, до сих пор нет наблюдений, которые бы свидетельствовали о противоположном.

* * *

Созданные к настоящему времени методы синтеза полипептидов столь многообразны, что, если не пожалеть затрат и усилий, с их помощью можно получить самые разнообразные сложные комбинации природных аминокислот.

Однако простое накопление новых соединений вряд ли послужит оправданием приложенных усилий. Значительно более полезным мне кажется экспериментальное исследование синтетических продуктов для создания новых методов выделения их природных аналогов из пептонов. Первым таким примером может служить получение глицин-*d*-аланин-ангидрида из шелка. Мне представляется вполне основательной надежда на то, что недалеко то время, когда мы научимся выделять важнейшие составные части природных пептонов и даже альбумоз, а затем искусственно их воспроизводить. Поскольку, однако, речь идет о весьма разнообразном составе белков и множестве индивидуальных особенностей, то для достижения указанной цели потребуется много рабочих рук. Особенно большие трудности представляет, конечно, проблема истинных белков, так как для их воспроизведения из конечных продуктов гидролиза должны быть созданы совершенно новые методы, и даже если они и будут принципиально возможны, применение их в каждом конкретном случае, несомненно, будет весьма нелегким делом. Естественно задать вопрос, будет ли результат соответствовать усилиям? Мне представляется, что это зависит от того, какую пользу извлекут из этого биологи, а последнее, в свою очередь, будет зависеть от того, в какой мере осуществимым окажется синтез.

Если бы сегодня, благодаря счастливому случаю, нам удалось с помощью грубой реакции, например путем сплавления аминокислот в присутствии водопоглощающего средства, получить истинный белок и если бы далее оказалось возможным (что еще менее вероятно) этот искусственно полученный продукт идентифицировать с каким-то природным веществом, то для белковой химии этого было бы мало, а для биологии это вообще бы ничего не значило.

Я уподобил бы такой синтез пассажиру скорого поезда, который в спешке пересек страну и едва ли может о ней что-либо рассказать. Все было бы совсем по-иному, если бы синтез осуществлялся по этапам и молекула строилась бы по кирпичику, как это было показано для полипептидов. Это можно было бы сравнить с пешеходом, который внимательно, шаг за шагом, изучает дорогу и после многих неудачных попыток находит правильный путь. На своем долгом

трудном пути он не только подробно изучает географию и топографию страны, но и знакомится с языком и культурой жителей. Когда он в конечном итоге достигает цели, он в состоянии потом снова найти любой уголок этой страны. И если такой человек напишет книгу, то каждый, кто ее прочитает, сможет по ней легко ориентироваться.

Поэтому мне представляется большой удачей, что этот синтез требует создания многочисленных новых методов построения, обнаружения, выделения и подробных исследований сотен промежуточных продуктов, прежде чем удастся дойти до белков. Эти методы послужат в конце концов не только для получения всех природных белков и многих природой не созданных; они помогут, кроме того, выяснению структуры многочисленных продуктов превращения белка, играющих столь важную роль в живых организмах в качестве ферментов, токсинов и др.

Короче говоря, можно ожидать, что углубленные и расширенные исследования в области синтеза позволят этой еще неизведанной области химии взять у биологии важные и вспомогательные методы и использовать их для решения своих химических проблем.

ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЯ *

После кончины Фарадея прошло ровно сорок лет, и уже восемь раз в его память произносились здесь речи выдающихся представителей тех наук, для развития которых он так много сделал.

Большинство из них, исходя из открытий Фарадея, рассматривали общие вопросы, связанные с основными представлениями о материи и о свойственных ей силах.

Получив почетное для меня приглашение выступить с этой речью, я понимал, что мне будет трудно следовать по пути моих предшественников, так как область, в которой я стремился к расширению границ нашего знания, весьма далека от этих основ.

Во времена Фарадея, правда, еще не существовало разделения исследований в естественных науках по направлениям, поэтому его гений позволил обогатить и органическую химию важными наблюдениями. Я напомню только об открытии бензола, большое практическое значение которого и центральное положение в большой группе соединений углерода были всесторонне освещены в этом зале на собрании в честь Уильяма Перкина пятнадцать месяцев назад.

Но к большим и увлекательным проблемам органической химии, корнями своими уходящим в биологию, Фарадей как исследователь не подходил. Я должен поэтому просить вас великодушно извинить меня за то, что именно эту тему я решил сделать предметом моего сообщения. К счастью, я могу опираться при этом на убеждение, что биология, если не по точности методов, то по разнообразию и значимости своих целей, не уступает наукам о неорганической природе и что наука о мире живого нигде не может рассчитывать на более высокую оценку ее устремлений и проблем, чем на родине Чарльза Дарвина.

Органическая химия в начале своего развития была теснейшим образом связана с биологией, и это понятно, так как единственными имевшимися в ее распоряжении объектами наблюдений были вещества растительного и животного происхождения.

Углеводы, белки и органические кислоты послужили Лавуазье, Гей-Люссаку, Берцелиусу и Либиху для разработки методов элементного анализа.

Выделение Руэлем мочевины из мочи животных, открытие Шееле мочевой, молочной, яблочной кислот и глицерина, открытие аспарагина Воклеником, морфина Сертюрнером и некоторые другие такие же наблюдения, сделанные в первые десятилетия XIX в., представляют собой прекрасные примеры изучения богатства химических индивидов мира живого. Какие плоды принесли с тех пор эти исследования, показывает перечисление многих сотен природ-

ных органических соединений в руководствах по зоо- и фитохимии. Но их все же так мало по сравнению с 130 тысячами соединений углерода, которыми может похвастаться современная органическая химия. Как известно, последние являются продуктами искусственного преобразования природных органических материалов или полного синтеза их элементов. На овладение этим огромным материалом и на разработку нужных для этого методов главным образом и были направлены силы исследователей в области органической химии в течение последних 60 лет. Результаты этих работ послужили, кроме того, источником для многих удачных гипотез, дававших новые направления органической химии при разработке общих химических теорий.

Никто не станет отрицать, что такое развитие привело во второй половине прошлого века к некоторому отделению органической химии от биологии, и простой случайностью нельзя объяснить то обстоятельство, что такие выдающиеся ученики Либиха, как А. В. Гофман, А. Кекуле и А. Вюрц, не последовали примеру своего великого учителя, который достиг наивысшей славы, используя химические методы для решения биологических проблем. Может быть, их удержало мнение, что физиологическая химия, зародившаяся под влиянием трудов Либиха, должна стать предметом изучения для людей, способных посвятить ей все свои силы. Такое разделение труда представляет некоторые преимущества, но может повлечь за собой еще бóльшие недостатки, если при этом нарушится взаимный обмен научными достижениями и возможность обоюдной дружеской помощи. История обеих наук достаточно доказала, что об этом не может быть речи.

Физиологи всегда были готовы использовать для своих целей открытия в области химического анализа и синтеза, и наоборот, специалисты по органической химии получали со стороны биологии не только разнообразнейшие побудительные толчки, но и практическую поддержку в своих работах.

Достаточно вспомнить о новейшей истории химии брожения, о том, как ей было придано соответствующее направление открытиями Л. Пастера и обеспечено дальнейшее развитие усовершенствованиями методов бактериологии, сделанных Р. Кохом, Э. Х. Ханзеном и др., или о достигшем такого совершенства техническом синтезе лечебных веществ, вызванном к жизни потребностями быстро прогрессирующей медицины.

Конечно, органическая химия никогда не станет простой служанкой биологии. От этого она застрахована необозримым рядом крупных теоретических и технических задач, которые перешли ей в наследство от прошлого и число которых в будущем, несомненно, еще более увеличится.

Но я считаю весьма вероятным, что ее соотношения с биологией станут снова столь же тесными, как во времена Либиха и Дюма, это мне представляется весьма желательным, так как лишь при совместной работе возможно выяснение важных химических тайн жизни.

Какая роль выпадет при этом на долю химии, я постараюсь показать на нескольких примерах из тех направлений, в которых у меня имеется личный опыт.

В природе образование органического вещества в листьях растений начинается, как известно, с превращения углекислоты в сахар, из которого, как

считают некоторые физиологи, путем присоединения веществ, содержащих азот, серу и фосфор, образуются сложные вещества, составляющие содержимое живой клетки. Эти процессы в значительной степени еще представляют собой тайну. Даже об ассимиляции углекислоты мы ничего не знаем с достоверностью.

Из различных объяснений этого процесса наиболее привлекательной кажется гипотеза А. Байера, заключающаяся в том, что сперва происходит образование формальдегида, который, полимеризуясь, переходит в глюкозу. Действительно, обе реакции удалось провести искусственно. После того как уже Бутлеров показал, что при нагревании формальдегида с известковой водой образуется сахароподобный, сиропообразный продукт, и после того, как О. Лёв разработал методы конденсации, мне удалось установить, что в сложной смеси имеется небольшое количество α-акрозы, которую можно превратить в виноградный сахар. Превращение углекислоты в формальдегид лабораторными приемами в то время также было известно, и таким образом стало возможным приготовление сахара из углекислоты.

Недавно Г. Дж. Фентону удалось восстановить углекислоту в формальдегид при низкой температуре в водном растворе, так что в настоящее время мы можем осуществить синтез сахара при той же температуре, при которой он происходит в живом растении. Но каким совершенным механизмом обладает растение в сравнении с химическими приемами, очень невысокая производительность которых обычно не принимается во внимание.

Об успешных попытках последнего времени превратить действием света углекислоту в формальдегид и доказать присутствие формальдегида в зеленых листьях, я упомяну лишь вскользь, так как Р. Мельдола полтора года назад очень подробно и критически разобрал эти вопросы. Я позволю себе подольше остановиться лишь на одной особенности природного процесса. Она состоит в асимметричном протекании синтеза, в результате чего образуются, насколько нам известно, в особенности по прекрасным исследованиям Г. Брауна и Морриса, только оптически активные гексозы d-ряда: глюкоза и фруктоза.

Как я уже давно отмечал, процессы синтеза в группе сахаров довольно удовлетворительно объясняют это явление. Достаточно только допустить, что конденсация в сахар следует за образованием соединения формальдегида с оптически активными веществами хлорофилльного зерна. Я склонен сейчас дополнить эту гипотезу тем, что считаю вероятным этот процесс уже для углекислоты, так как на основании современных данных можно утверждать, что белковые тела способны присоединять ее, поскольку, по наблюдениям Зигфрида, уже простые аминокислоты могут связывать углекислоту. Затем я полагаю, что соединение углекислоты распадается на кислород и продукт восстановления — вероятно, производное формальдегида. В этом асимметрическом комплексе или в каком либо другом, вторично образующемся благодаря предшествующему отщеплению и новому связыванию формальдегида, затем может произойти асимметрическая полимеризация в сахар или непосредственно, или с образованием промежуточных продуктов, таких, как гликольальдегид или глицероза. Эксперименты В. Марквальда и, в особенности, А. Мак Кензи познакомили нас с рядом асимметрично протекающих синтезов,

из которых, правда, ни один не проходит и наполовину с таким совершенством, как образование сахара в природе. Если мы захотим осуществить последнее in vitro, мы должны будем изменить использовавшийся до сих пор путь синтеза во всех отдельных точках. Но как ни трудно это предприятие, оно все же невозможно.

Однако окончательного объяснения процесса ассимиляции мы таким образом еще не имеем. Можно ожидать его получения от биологического исследования, которое при помощи улучшенных аналитических методов должно проследить за процессами в самом хлорофилльном зерне. Образовавшиеся в растении углеводы в организме животного вновь сжигаются в углекислоту и воду. Такое разложение можно вызвать с помощью сильных окислителей при обычной температуре, но все же естественный процесс протекает иначе, так как в организме кислород переносится на углеводы с помощью окислительных ферментов и, вероятно, при этом образуются некоторые промежуточные продукты, о природе которых мы пока знаем очень мало.

Оба этих примера, а число их можно с легкостью увеличить, ясно показывают, сколь недостаточны данные одной органической химии для выяснения биохимических процессов. Необходимо, следовательно, искать другие примеры тех услуг, которые еще окажут биологии синтез и анализ.

Конечной целью биохимии является создание полного представления о необозримом ряде химических процессов в растительном и животном организме, которые физиологами обозначаются термином «обмен веществ».

Но для решения этой крупной задачи необходимо точное знание всех отдельных химических веществ, входящих в состав цикла, и аналитические методы, дающие возможность обнаруживать их при тех условиях, в которых они находятся в живом организме. Естественно, что получение этих необходимых вспомогательных сведений обеспечивается органической химией и в особенности синтезом. Для сотен природных соединений углерода уже установлен химический состав и важнейшие реакции превращения. Однако большая часть работы остается пока еще не выполненной. Чтобы представить это в общих чертах, я позволю себе обратить ваше внимание на три больших класса соединений, которые преобладают в мире живых существ в количественном отношении, а именно на жиры, углеводы и белки.

Знаменитые исследования Шевреля о способах приготовления мыла уже 90 лет назад показали, что жиры разлагаются на открытый Шееле глицерин и на жирные кислоты. Но прежде чем было выяснено соотношение последних, органическая химия должна была обогатиться понятием о гомологическом ряде. Чтобы установить строение глицерина, потребовались, кроме того, классические исследования Бертло и открытие гликоля Вюрцем. Только синтез Бертло окончательно доказал, что жиры представляют собой нейтральные глицериды жирных кислот. Синтезу мы обязаны также знанием моно- и диглицеридов, а также смешанных триглицеридов, которые в последнее время часто встречаются нам в природе. Несомненно, в области изучения природных жиров остается еще восполнить некоторые пробелы и исправить некоторые ошибки.

Такие высокомолекулярные жирные кислоты, которые в течение десятилетий считались индивидуумами, например маргариновая кислота, оказываются смесями. Для других, как, например, для встречающейся в пчелином воске цератиновой кислоты, найдены новые формулы. Большая группа высокомолекулярных ненасыщенных жирных кислот и оксикислот, несомненно, требует основательного пересмотра. Но все же в целом можно сказать, что не только общая структура жиров определена верно, но что и для важнейших природных смесей с достаточной точностью установлен количественный состав.

Несмотря на это, в физиологии жиров еще имеется значительная неопределенность. Даже такой, по-видимому, простой вопрос, поглощаются ли жиры в кишечнике животных, не решен окончательно. Хотя нам уже известны расщепляющие жир ферменты в желудочном соке и соке поджелудочной железы, мнения все же разделяются в вопросе о том, достаточно ли для всасывания жира его эмульгирование или для этого необходимо его омыление.

Еще более неясным остается сгорание жиров в теле животного, приводящее, как известно, к образованию углекислоты и воды. Этот процесс до сих пор удалось воспроизвести искусственно лишь при высоких температурах. Не трудно понять, что было бы гораздо интереснее найти такие окисляющие вещества, которые вызвали бы такое же действие при обычной температуре. При этом, несомненно, появились бы многочисленные промежуточные продукты, изучение которых дало бы для биологических исследований ценные указания при проведении опытов с животными.

Не менее сложным представляется образование жиров в организмах животных и растений. Тот факт, что при этом главным источником служат углеводы, почти не подлежит сомнению. Но о том, как в самом деле проходит этот интереснейший синтез, мы, по существу, ничего не знаем. Правда, можно представить себе без особых затруднений, что расщепление виноградного сахара приводит к глицерину или что в результате соединения трех молекул глюкозы образуются кислоты с 18 углеродными атомами. Но загадочным остается сильное восстановление, которое должно сопровождать превращение сахара, богатого кислородом, в жирную кислоту, содержащую лишь малые его количества. Мне кажется, что этот процесс, подобно спиртовому брожению, сопровождается перемещением кислорода внутри молекулы и отщеплением углекислоты. Воспроизвести это искусственно было бы, очевидно, весьма интересной задачей для органического синтеза. Но сомнительно, что эту задачу можно разрешить с помощью чисто химических методов, не слишком ее запутывая. Вероятнее всего, в распоряжении организма для этой цели имеется ряд ферментов, которые с помощью быстро протекающих друг за другом реакций осуществляют весь синтез.

Еще труднее, чем изучение жиров, оказалось исследование углеводов. Весьма старое уже деление на моно-, ди-, три- и полисахариды до настоящего времени остается общепризнанным, но в отношении строения и стереоизомерии до сих пор изучена только область моносахаридов. Старое положение, что природа синтезирует лишь углеводы с шестью углеродными атомами, было, как известно, поколеблено Килиани, который представил доказательство, что арабиноза содержит только пять углеродных атомов. С тех пор группа моно-

сахаридов с помощью синтеза была настолько расширена, что в ней ныне представлены все типы, от гликольальдегида до нонoз, и что она включает в себя кроме семи природных соединений еще около 45 синтетических.

В стереохимическом отношении наши познания в этой области также следует признать достаточно удовлетворительными, так как для важных альдогексоз и альдопентоз предсказанные теорией формы по большей части были получены в действительности и отношение их друг к другу выражено стереохимическими формулами. Подобные же результаты были достигнуты для большого числа класса глюкозидов, так как синтез простейших членов его из виноградного сахара и метилового спирта привел к получению обоих теоретически возможных стереоизомеров.

Результаты изучения моносахаридов оказались во многих отношениях полезными для биологии. В особенности они привели к углублению наших представлений о действии ферментов. Из различного отношения многочисленных синтетических глюкозидов к эмульсину и ферментам дрожжей я смог заключить, что существует не только такая же противоположность между двумя оптическими антиподами, какую установил Пастер в отношении к плесневым грибам, но что достаточно незначительных различий в стереохимическом строении для того, чтобы воспрепятствовать действию фермента. Эти наблюдения заставили меня наглядно объяснить тонкую зависимость действия ферментов от конфигурации преобразуемых ими органических соединений сравнением с замком и ключом.

К таким же результатам привело изучение стереоизомерных гексоз в отношении их способности сбраживаться под действием дрожжей, действие которых мы в настоящее время приписываем также ферменту, а именно открытой Э. Бухнером зимазе.

Те заключения, которые пришлось сделать относительно глюкозидов, оказались применимыми и к некоторым полисахаридам, так как мальтоза и молочный сахар по отношению к ферменту дрожжей и к эмульсину обнаружили такие же различия, как и α- и β-глюкозиды, а усовершенствованные аналитические методы определения гексоз позволили с помощью ди- и трисахаридов открыть новые ферменты. Таким образом была найдена лактаза в кефирных зернах и молочносахарных дрожжах, и было окончательно доказано существование мальтозы в пивных дрожжах. Я мог, наконец, в качестве общего биологического вывода сформулировать положение, что спиртовому брожению полисахарида всегда предшествует его гидролиз с помощью особых ферментов. Они могут даже не быть растворимыми в воде или экстрагируемыми, как это было доказано специально относительно инвертазы Monilia candida.

Попытки синтеза полисахаридов, к сожалению, до сих пор были малоуспешны. Мускулюсу удалось обработкой минеральными кислотами получить из виноградного сахара декстриноподобные продукты, и я сам наблюдал при подобном процессе образование дисахарида — изомальтозы. Затем Э. Франкланд Армстронг и я приготовили с помощью ацетохлоргидроз несколько синтетических дисахаридов, из которых один, вероятно, тождествен с мелибиозой. Наконец, Мархлевский полагает, что ему удалось получить синтетически

тростниковый сахар из ацетохлорглюкозы и фруктозы. Однако эти методы слишком трудно воспроизводимы для того, чтобы их можно было распространить на большое число полисахаридов. Поэтому в высшей степени желательно, чтобы они были заменены лучшими, так как синтез, несомненно, скорее всего даст нам возможность проникнуть в так мало еще известную область декстринов, камедей и т. д. Можно предположить, что и биологии он предоставит богатый материал, использование которого обещает еще более разнообразные результаты, чем изучение искусственных моносахаридов и глюкозидов.

В области углеводов к чисто химическим синтезам непосредственно примыкает синтез ферментативный. Как известно, Крофт Хиллу [2*] удалось с помощью содержащихся в пивных дрожжах ферментов приготовить из виноградного сахара более сложные углеводы. Однако его предположение, что при этом получается мальтоза, было подвергнуто сомнению. Более вероятно, что конденсация виноградного сахара под действием этих ферментов проходит по тому же пути, что и под действием соляной кислоты, т. е. ведет к образованию изомальтозы и несбраживаемых декстринов. Во всяком случае, К. Хиллу принадлежит крупная заслуга, так как он впервые указал в принципе на процесс, обратный ферментативному гидролизу, и известно, что после этого аналогичные результаты были получены с другими ферментами, например с липазами.

Важным дополнением к открытию Крофт Хилла послужило наблюдение, сделанное Э. Ф. Армстронгом, что конденсация виноградного сахара под влиянием эмульсина происходит в ином направлении и что наряду с более сложными продуктами при этом получается дисахарид, который по всем признакам следует считать мальтозой.

Эти ферментативные синтезы тем более замечательны, что они представляют собой приближение к процессам в организме. Но мне хотелось бы обратить внимание и на то, что они не могут заменить чисто химических приемов. Так как последние гораздо более в нашей власти, мы можем различными способами изменять их и получать при этом такие продукты, которые в органическом мире образоваться не могут. Поэтому для познания природных соединений и для искусственного получения многих отдельных веществ обычный синтез останется необходимым.

Еще в большей степени, чем к углеводам, это относится к изучению белков. Они со всеми своими производными являются наиболее сложными образованиями, какие только наблюдаются в мире живого, и, так как они, по-видимому, принимают участие во всех химических реакциях живой клетки, познание их совершенно необходимо для полного развития биологической химии. Поэтому, да будет мне позволено в самых общих чертах дать обзор современного состояния химии белковых веществ. Само собой разумеется, что их изучение началось с выделения и классификации природных белков. Из-за отсутствия лучших принципов классификации их группировка была основана на чисто внешних признаках, таких, как объект выделения, растворимость, свертывание и т. п.

На основании подобных признаков в настоящее время различают от 40

до 50 природных белков, открытие которых есть заслуга в равной степени как химиков, так и физиологов. Ни один специалист не станет отрицать того, что с дальнейшим развитием методов описания и разделения это число значительно возрастет.

Огромное число белков до сих пор известно лишь в аморфном состоянии, однако некоторые важные представители этой группы, как оксигемоглобин, альбумин куриного яйца и сыворотки крови лошади, эксцельсин американского ореха и другие эдестины растительных семян, удалось получить в явно кристаллическом состоянии. Но, к сожалению этим не решается вопрос, являются ли эти вещества действительно однородными химическими индивидами, так как, чем сложнее молекулы, тем более склонность веществ к образованию смешанных кристаллов. Группы анилиновых красителей, высших жирных кислот, пуриновых тел представляют достаточно таких примеров, а тот, кто знаком с химией природных силикатов, тот знает, какое распространение минералоги должны были дать понятию изоморфизма. Поэтому было бы даже удивительно, если бы кристаллические природные белки были признаны совершенно однородными веществами. Мне не нужно указывать в этом собрании опытных химиков, какие трудности влечет за собой эта неопределенность для их рационального изучения.

Из всех попыток составить представление о строении белков с помощью разложения до сих пор только гидролиз дал удовлетворительные результаты. Он может быть вызван, с одной стороны, кислотами или щелочами, с другой — пищеварительными ферментами. При этом образуются, как известно, кроме аммиака одновременно и последовательно альбумозы, пептоны и, наконец, аминокислоты. Разнообразный состав последних виден из следующих данных:

Глицин (А. Браконно, 1820)
Аланин (П. Шютценберже, Г. Вейль, 1888)
Валин (Е. Горуп-Безанец, 1856)
Лейцин (Ж. Пруст, 1818; А. Браконно, 1820)
Изолейцин (Ф. Эрлих, 1903)
Изолейцин (Ф. Эрлих, 1903)
Фенилаланин (Э. Шульце, Барбиери, 1881)
Серин (Э. Крамер, 1865)
Тирозин (Ю. Либих, 1846)
Аспарагиновая кислота (А. Плиссон, 1827)
Глутаминовая кислота (Г. Риттхаузен, 1866)
Пролин (Э. Фишер, 1901)
Оксипролин (Э. Фишер, 1902)
Орнитин (М. Жаффе, 1877)
Лизин (Э. Дрексель, 1889)
Аргинин (Э. Шульце и Э. Штейгер, 1886)
Гистидин (А. Коссель, 1898)
Триптофан (Ф. Гопкинс, Д. Коул, 1901)
Диаминотриоксидодекановая кислота (Э. Фишер, Э. Абдергальден, З. Скрауп, 1904)
Цистин (У. Волластон, 1810; К. А. Мёрнер, 1889)

Они содержат все вещества, полученные до сих пор из белков, существующие достоверно, вместе с краткими сведениями об их открытии в природе. Следует отметить при этом, что ряд этот, несомненно, еще не закончен и что уже теперь намечаются различные новые соединения этого рода, среди которых описанная Зд. Скраупом казеиновая кислота представляется мне наиболее способной претендовать на признание химической индивидуальностью. Но

все же можно сказать, что 19 аминокислот, перечисленных в таблице, представляют все наиболее распространенные и важнейшие продукты гидролитического расщепления белков. Их открытие растягивается на период времени в 84 года, и не менее пяти из них найдено уже в текущем столетии.

Количества, в которых образуются эти отдельные аминокислоты из различных белков, очень различны.·Некоторые из них могут даже совершенно отсутствовать, как это доказывается точными реакциями для тирозина, триптофана или гликоколла. Однако заслуживает внимания тот факт, что как раз в важнейших белках, принимающих наибольшее участие в обмене веществ животного и растительного организмов, практически встречаются все эти аминокислоты. Из этого мы должны сделать вывод, что каждая из них необходима для органической жизни. За исключением диаминотриоксидодекановой кислоты, все эти соединения так хорошо изучены, что каких-либо сомнений относительно их строения возникнуть не может.

Для большинства аминокислот осуществлен и синтез, который совпадает с установленной структурой. Однако для оксипролина, гистидина и диаминотриоксидодекановой кислоты эта задача ждет еще разрешения.

Кроме гликоколла, все природные аминокислоты оптически активны. Обычный синтез, в противоположность этому, дает сначала, как известно, неактивные вещества. Последующее расщепление их на оптически активные компоненты для аминокислот удалось сравнительно недавно. Исключение представляет только аспарагиновая кислота, так как родственный ей аспарагин, при искусственном получении, при простой кристаллизации из воды распадается на обе активные формы, которые могут быть разделены механически. Для некоторых других аминокислот, например для лейцина, также удалось получить антиподы оптической формы при частичном сбраживании плесневыми грибами. Но полный синтез активных природных аминокислот оказался возможным только с помощью найденного мною метода расщепления, основанного на применении ацилпроизводных. Метод этот с успехом был применен к большинству синтетически полученных соединений, и его дальнейшее распространение на остальные случаи, пролин, лизин, триптофан и цистин, вероятно, не встретит затруднений. Результаты синтеза представлены ниже, отдельно приведены неактивные продукты, обозначенные буквами «*dl*», и природные активные формы.

Гликоколл (Перкин, Даппа, 1858)
Аланин *dl* (А. Штрекер, 1850)
— *d* (Э. Фишер, 1899)
Лейцин *dl* (Г. Лимприхт, 1855;
Э. Шульце, Ликирник, 1885)
— *l* (Э. Фишер, 1900)
Валин *dl* (Фиттиг, Кларк, 1866)
— *d* (Э. Фишер, 1906)
Изолейцин *dl* (Буво, Локен, 1905)
— *d* (Локен, 1907)
Глутаминовая кислота *dl*
(Л. Вольф, 1890)
— *d* (Э. Фишер, 1899)
Пролин *dl* (Р. Вильштеттер)
Орнитин *dl* (Э. Фишер, 1900)
— *d* (С. Серенсен, 1905)
Аргинин активный частично
Фениланин *dl* (Эрленмейер, Липп, 1883)
— *l* (Фишер, Шёллер, 1907)
Серин *dl* (Фишер, Лейкс, 1902)
— *l* (Фишер, Джекобс, 1906)
Тирозин *dl* (Эрленмейер, Липп, 1883)
- *l* (Э. Фишер, 1900)

Аспарагиновая кислота (Дессень, 1850)
— l (Пьютти, 1887)
Синтез из орнитина (Э. Шульце, Винтерштейн, 1899)
Лизин dl (Э. Фишер, Вейгерт, 1902)
Триптофан dl (А. Эллингер, Фламанд, 1907)
Цистин dl (Эрленмейер мл., 1903)

Для некоторых из этих форм я смог вывести и конфигурацию. Прежде всего, 13 лет назад это удалось для аспарагиновой кислоты. Последняя, как известно, превращается в l-яблочную кислоту, и ее конфигурацию я смог вывести из ее отношений к винной кислоте. Подобным же образом недавно оказалось возможным связать серин и аланин с активной глицериновой кислотой, которую можно, без всякого сомнения, получить также из активных тетроз по методам Воля и Руффа и таким образом установить ее конфигурацию. Этот же метод можно будет, вероятно, распространить и на большинство других аминокислот. Поэтому можно ожидать, что в недалеком будущем будет построена единообразная стерическая система, которая охватит все оптически активные вещества из групп углеводов, оксикислот и аминокислот.

Я не без оснований так подробно рассматриваю эти, вероятно второстепенные, достижения синтеза, так как считаю, что они в определенном отношении могут принести пользу биологическим наукам. Для подтверждения этого достаточно указать на те плоды, которые уже принесло их применение в этой области. Полученное Э. Шульце и Винтерштейном доказательство того, что аргинин представляет собой производное гуанидина, а вместе с тем и мочевины, несомненно, послужило толчком к открытию А. Косселем и Г. Д. Дэкином интересного расщепления этой аминокислоты на мочевину и орнитин под действием содержащейся в печени аргиназы. Чтобы проверить основанное на структурных представлениях положение, что орнитин и лизин представляют собой карбоновые кислоты тетра- и пентаметилендиамина, Эллингер подверг их действию гнилостных бактерий и таким образом в действительности вызвал превращение их в давно уже известные продукты гниения. Найденные Фридманом соотношения между цистином и таурином сделали понятным образование последнего в животном организме. Изолирование триптофана Гопкинсом и Коулом и его превращение в скатол дают нам ясную картину возникновения этого ароматического вещества при кишечном гниении и указывают нам также на источник происхождения открытой Бауманом индоксилсерной кислоты и образующегося из нее синего индиго мочи. Но тот факт, что вся эта связь не могла быть обнаружена, если бы не было крупных синтетических работ А. Байера в области соединений группы индиго, не требует специальных объяснений.

Открытие изолейцина и его отношение с лейцином несколько лет назад побудили Ф. Эрлиха к производству интересных опытов относительно превращения аминокислот в первичные спирты под действием пивных дрожжей и дали таким образом уже давно и тщетно разыскиваемое объяснение происхождения сивушного масла при спиртовом брожении.

В будущем число подобных случаев будет быстро увеличиваться, так как наблюдения соотношения природных аминокислот и разных других классов соединений, основывающиеся на стереохимии или строении, осуществляются легко и разнообразными способами и смогут привлекать внимание физиологов.

Аминокислоты образуются из белков не только при обработке горячими кислотами или щелочами, но уже при умеренной температуре под действием пищеварительных ферментов, и поэтому их можно считать теми кирпичами, из которых построена молекула белка. Соображения против такого истолкования были единичными и были обусловлены произвольным предположением, что при гидролизе могут происходить сложные перемещения атомов. Если бы мы захотели придать слишком большое значение таким возражениям, то все попытки изучения природных органических соединений посредством разложения молекулы пришлось бы признать бесцельными. Однако те заключения, которые делались в иных случаях на основании результатов расщепления, слишком часто подтверждались синтезом. В настоящее время то же самое можно утверждать и относительно класса белков, так как с помощью процесса, противоположного гидролизу, можно снова соединить аминокислоты и получить вещества, очень сходные с пептонами, а затем с белками. Эти синтетические продукты я назвал полипептидами, чтобы указать на их родство с пептонами и уподобить их систематику систематике углеводов.

Рассматривать здесь подробно синтетические методы не имеет смысла, так как шесть месяцев назад я имел честь в специальном докладе изложить вам ход получения октодекапептида, состоящего из 15 молекул гликоколла и трех молекул лейцина и по своим внешним свойствам проявляющего очень большое сходство с некоторыми природными белками. До настоящего времени было приготовлено более 100 синтетических полипептидов. Большинство из них принадлежит, правда, к низшим членам ряда, но зато они включают все названные ранее аминокислоты, кроме диаминотриоксидодекановой кислоты, орнитина, оксипролина и изолейцина. Синтез высших членов ряда пока пришлось ограничить комбинациями гликоколла, аланина и лейцина, однако не подлежит сомнению, что с помощью современных методов можно будет включать в эти сложные системы и остальные аминокислоты.

С познанием синтетических полипептидов перед аналитическим изучением пептонов и альбумоз открываются новые пути. Физиолого-химики более 50 лет без заметного успеха старались выделить из этих сложных смесей однородные вещества, так как все описанные продукты обладают еще несомненными признаками смесей. И наконец, с помощью новых методов выделения, разработанных при изучении полипептидов, в последние два года удалось точно показать, что среди продуктов расщепления белков содержится значительное число дипептидов.

Вместе с Э. Абдергальденом мне удалось получить глицил-*d*-аланин, *d*-аланил-*l*-лейцин и *l*-лейцил-*d*-глутаминовую кислоту из фиброина шелка, эластина или глиадина. Кроме того, в виде ангидридов мы с точностью обнаружили также дипептиды гликоколла с *l*-лейцином и *l*-тирозином, а также получили свидетельства вероятного существования некоторых других комбинаций, например гликоколла и валина.

Далее, Ф. Левен среди продуктов переваривания желатины открыл ангидрид глицил-пролина, а при расщеплении глиадина горячей серной кислотой Т. Осборн и С. Г. Клепп обнаружили дипептид фенилаланина и пролина.

Абдергальденом и мною из фиброина шелка был получен также тетрапептид довольно определенного состава, и если его однородность еще не совсем несомненна, то мы в данном случае, безусловно, имеем дело главным образом с комбинацией двух гликоколлов, *d*-аланина и *l*-тирозина. Особый интерес представляет его сходство с альбумозами. В связи с этим наблюдением находится и синтез искусственных альбумоз, так как недавно полученный *l*-лейцил-триглицил-*l*-тирозин обладает всеми признаками этих веществ. Поэтому старые представления о том, что альбумозы, как промежуточные продукты между белками и пептонами, являющиеся еще очень высокомолекулярными веществами, сомнительны.

Для многих описанных до сих пор под этим названием веществ, являющихся смесями, он верен, но несомненно, что многие другие окажутся не сложнее, чем вышеупомянутая альбумоза из шелка или искусственный пентапептид.

Несмотря на столь радующие результаты, я все же вполне осознаю, с какими большими трудностями связано определение всех составных частей различных пептонов и альбумоз. Однако это вряд ли необходимо для того, чтобы перейти к синтезу природных белков.

По-видимому, можно будет ограничиться важнейшими фрагментами, образующимися при гидролитическом разложении, и, соединяя их друг с другом, восстановить первоначальную систему. Я даже имею смелость надеяться, что мне самому еще удастся выполнить эту задачу по отношению к одному из простейших белков — фиброину шелка. Для всей области белков эта проблема, разумеется, очень широка и требует такого большого числа отдельных исследований, что, без сомнения, потребуется еще работа в течение всей жизни ряда находчивых и трудолюбивых химиков для завершения этого грандиозного предприятия. При этом, вероятно, придется прийти к заключению, что наши природные белки можно будет получить лишь смешивая между собой однородные искусственные продукты.

Я только наметил эти перспективы, чтобы показать, что синтезу в этой области придется играть руководящую роль. Подобным же образом я представляю себе, как уже сказал выше, изучение сложных углеводов в будущем, так как у декстринов и камедей дело обстоит, по-видимому, точно так же, как и у белковых веществ, и то же самое относится, судя по важным наблюдениям Макена, и к крахмалу, который раньше считали однородным веществом.

Белки составляют не только значительную часть живой протоплазмы — они, очевидно, служат тем материалом, из которого организм приготовляет свои удивительнейшие вещества — ферменты или энзимы. Во многих наиболее точно изученных биологических процессах установлено их участие, и поэтому мы с большой степенью вероятности можем считать, что они играют роль во всех превращениях в живой клетке. Во всяком случае, можно сказать с уверенностью, что физиологическая химия в будущем в большей своей части совпадет с изучением ферментативных процессов.

За последние десятилетия число ферментов очень сильно увеличилось. Я напомню о новых гидролитических ферментах в группе углеводов: мальтазе, лактазе, мелибиазе, трегалазе, инулазе, амигдалазе, далее о различных оксидазах, лакказе, тирозиназе, о липазах, эрепсине, энтерокиназе, гликолити-

ческих и расщепляющих гликозиды ферментах и, наконец, о зимазе спиртового брожения. О способах их действия, об их образовании из зимогенов, их усилении вспомогательными веществами или коферментами, их разрушении под действием химических веществ, или антиферментов, или продуктов их собственной деятельности собрано немало ценных наблюдений. Специфичность их действия, другими словами, зависимость его от структуры и конфигурации преобразуемых объектов, находится вне всяких сомнений и определенно подтверждает предположение, что фермент и субстрат временно соединяются друг с другом, как в последнее время вновь справедливо указали Г. Э. Армстронг и Э. Ф. Армстронг. Однако, к сожалению, о составе ферментов мы не знаем, по существу, ничего, так как полностью выделить их не удалось ни в одном случае.

Из сделанных до сих пор наблюдений можно лишь с некоторой степенью вероятности заключить, что они образуются из белков и что некоторые из них обладают белковоподобным характером. Если это действительно так, то можно надеяться, что новейшие открытия, касающиеся белков, приведут также к дальнейшим успехам в изучении ферментов.

Синтез, кроме того, может еще иным образом принести пользу химии ферментов. Подобно тому как искусственные гликозиды привели к установлению зависимости ферментов от конфигурации, так и синтетические полипептиды в настоящее время употребляются Абдергальденом, Эйлером и другими для того, чтобы точнее определить и измерить действие протеолитических ферментов. Синтетическая разработка пуриновой группы веществ также неоднократно служила руководящей нитью при новейших блестящих исследованиях ферментативного дезамидирования и окисления аденина, гуанина, ксантина.

Наконец, следует упомянуть еще о применении стереохимических данных при интересных исследованиях окисления высших спиртов бактерий, проведенных Г. Бертраном.

Методы органической химии не менее плодотворны и при изучении сложных производных белков, например нуклеопротеидов. В самом деле, только блестящим работам А. Косселя и его учеников мы обязаны знакомством с четырьмя новыми основаниями пиримидиновой и пуриновой групп, которые были добыты в качестве продуктов расщепления нуклеиновых кислот. Аналитическое изучение некоторых из этих веществ, в особенности изученной недавно К. Нейбертом и Б. Браном инозиновой кислоты, настолько продвинулось вперед, что мы вместе с Г. Штейделем можем ожидать их синтеза в самом недалеком будущем. Еще скорее можно надеяться достичь такого же результата по отношению к лецитинам. Холестеринами органическая химия также, по-видимому, постепенно овладевает, пользуясь теми данными, которые она получила от синтетического построения гидроароматических веществ.

К давно известным компонентам организма животных в настоящее время присоединяются новые, с совершенно неожиданными свойствами. Достаточно вспомнить об открытом Бауманом тиреоидине щитовидной железы или о выделенном Й. Такамине из надпочечной железы кристаллическом адреналине, который в незначительных количествах повышает кровяное давление и который, судя по результатам анализа и проведенного Ф. Штольцем синтеза,

имеет сравнительно простое строение. Того же можно ожидать, по словам авторов, от интересного секрета поджелудочной железы Бейлиса и Стирлинга, который в такой же сильной степени влияет на деятельность поджелудочной железы. Быть может, это также относится к некоторым токсинам инфекционных заболеваний и к антитоксинам серотерапии, открытие и синтетическое исследование которых Берингом, Ру и П. Эрлихом и другими является самым блестящим завоеванием новейшей биологии и медицины.

Во всяком случае, органическому синтезу еще придется иметь дело с этими веществами. Не меньше проблем готовит ему и растительный мир. Каких больших успехов достиг синтез в течение двух последних десятилетий в применении к алкалоидам и терпенам, известно каждому, но то обстоятельство, что такие важные вещества, как хинин, морфин, каучук, еще не поддаются синтезу, показывает, как много и здесь осталось сделать.

В обширной области дубильных кислот от синтеза также можно ждать, пожалуй, не менее интересных результатов.

Искусственное получение ализарина и индиго уже производится в большом масштабе, нам уже хорошо известно строение гематоксилина и других родственных ему веществ, но мы еще почти ничего не знаем о природе большинства красящих веществ цветов, о составе красящего вещества волос, о пигментах кожи и глаза, этого «зеркала души».

Пристального внимания заслуживают также новейшие исследования сложных красящих веществ крови и стоящего с ними в родстве хлорофилла, связанные с именами Шунка, Мархлевского, Кюстера и Вильштеттера.

Повсюду помощь синтеза требуется для получения точных представлений о строении и превращениях. Правда, средства, которыми он пользуется, отличаются от тех агентов, которые действуют в мире живого. Однако в последнее время и у синтетиков намечается склонность к осуществлению превращений соединений углерода с помощью медленных реакций и при тех же условиях, которые сравнимы с условиями в организме. Достаточно указать на развитие некоторых каталитических процессов или на предпринятые Дж. Чамичаном исследования влияния света на органические вещества.

В этом ясно чувствуется стремление идти навстречу биологии, и, таким образом, органическая химия частью своих рабочих сил возвращается, по-видимому, к тому направлению, с которого началось ее развитие. Для разработки экспериментальных методов и теории в прошлом столетии ей понадобилось отделение от биологии, но с современным аналитическим и синтетическим багажом она может без колебаний снова возобновить союз, не только на пользу биологии, но и к собственной чести, ибо великая цель — получить лучшее представление об удивительном обмене веществ животного и растительного организма — несомненно, стоит совместной планомерной работы.

Чтобы, однако, избежать по возможности ошибок на этом трудном пути и предохранить себя также от преувеличенных надежд с неизбежно вытекающими из них заблуждениями, нам не остается ничего лучшего, как воскресить в своей памяти великий образ Фарадея, который всегда без предвзятого мнения старательно изучал явления и даже в своих теоретических представлениях стремился выразить лишь то, что познается внешними чувствами.

ХИМИЯ БЕЛКОВ И ЕЕ СООТНОШЕНИЯ С БИОЛОГИЕЙ*

Поддержание жизни требует постоянного обмена веществ, поэтому естественно, что стремление к самосохранению у всех обладающих сознанием существ прежде всего направлено на добывание достаточного количества пищи. Поэтому поиски ее, сохранение и приготовление принадлежат к наиболее древним видам деятельности человека и способствовали его изобретательности в еще большей мере, чем устройство жилища и изготовление одежды или стремление к самозащите.

Различные приемы охоты и рыболовства, земледелия и скотоводства, разнообразнейшие искусства кухни и кладовой — все обязаны своим возникновением одной и той же потребности.

Возможно, историческими исследованиями еще недостаточно освещено то влияние, которое оказывали вопросы питания на торговлю и промышленность, на социальные и политические учреждения народов.

Даже при современном утонченном образе жизни, с повышенными требованиями к жилищу, одежде и духовным запросам, огромные массы людей все еще должны тратить более половины своего дохода на пищу.

Поэтому нет ничего удивительного в том, что вещества такого огромного практического значения являлись предметом подробного научного изучения. Физиология, химия, ботаника и медицина соперничают в изучении их питательных свойств, состава, образования в организмах растений и их судьбы в организме животного. Целая армия химиков и гигиенистов занята определением доброкачественности продажных продуктов питания, и особые законы угрожают тяжелыми наказаниями за их фальсификацию.

Насколько сильно отличаются друг от друга различные питательные вещества по цвету, вкусу, запаху, настолько же сходны они, однако, между собой по своему химическому составу. Все они главным образом состоят из сложных соединений углерода, так называемых органических веществ, смешанных в разнообразных количественных соотношениях.

В итоге первоисточником продуктов питания мы должны считать растительный мир, так как и животная пища, как, например, мясо, молоко, яйца, представляет лишь измененные вещества растительного происхождения, которые послужили пищей соответствующим животным.

Растения образуют эти органические вещества из очень простых составных частей неорганического мира, а именно из воды, азотнокислых и некоторых других солей почвы, посредством удивительных синтетических процессов. В организме животных эти сложные вещества претерпевают разнообразные превращения, частью служат для построения органов, затем подвергаются глубокому распаду и покидают в конце концов организм в виде исходных материалов: воды, углекислоты и т. п.

Открытие этих замечательных химических взаимоотношений между растением и животным, несомненно, является одним из блестящих завоеваний естествознания. Но большой круговорот органогенных элементов углерода, кислорода, водорода и азота, разделяется на многочисленные фазы, которые в основном еще не изучены и выяснение которых еще долго останется одной из важнейших задач биологической химии.

Необходимым условием успешности этих исследований является точное знание химической природы всех отдельных веществ, входящих в состав цикла. Решению этой проблемы органическая химия уже в течение целого столетия посвящает себя со все большим успехом.

Из большого числа соединений углерода, служащих объектами этих исследований, по своему количеству и значению для обмена веществ выделяются три резко различных класса веществ: жиры, углеводы и белки.

Они образуют главную составную часть нашей пищи, если не считать воды. Их элементный состав был с довольно большой точностью качественно изучен Лавуазье в XVIII веке и количественно — в начале XIX века. Особо большого значения, однако, для изучения столь сложных соединений углерода это не имеет. Значительно важнее, но и труднее установление их химического строения, или, как теперь обычно говорят, структуры их молекулы.

В этом отношении наши знания о трех вышеназванных классах соединений весьма различны.

Природа жиров в основных чертах стала известна уже в первые десятилетия XIX века благодаря знаменитым исследованиям Шевреля над процессом приготовления мыла, и уже в 1854 г., т. е. всего через 26 лет после возникновения органического синтеза, Бертло удалось искусственно приготовить их из глицерина и жирных кислот.

Значительно больше времени понадобилось для того, чтобы решить ту же задачу для углеводов, хотя большинство из них имеет более простой состав, чем жиры: лишь в 1890 г. были искусственно приготовлены важнейшие представители этой группы — виноградный сахар и родственные ему соединения, а в настоящее время — такие сложные их производные, как крахмал и клетчатка (целлюлоза), не только недоступны, но и структура их молекул остается загадочной. Как ни желательно, чтобы этот пробел в наших знаниях был поскорее заполнен, но уже с имеющимися знаниями биология в состоянии успешно проследить судьбу углеводов в организме растения и животного.

Хуже обстоит дело с третьим, самым обширным классом — белков, или протеинов. Они отличаются от жиров и углеводов содержанием азота и являются вместе со своими производными самыми сложными химическими соединениями, которые только производит природа.

В то время как в растительном царстве в количественном отношении преобладают углеводы, тело животных состоит, поскольку речь идет об органических веществах, главным образом из белков, и только у излишне упитанных особей или пород в значительном количестве содержится жир.

Из-за большой распространенности в животном царстве белки так же рано привлекли к себе внимание, как углеводы и жиры, и некоторые из них были известны в более или менее чистом виде задолго до зарождения органической химии.

Уже из прежнего названия «бе́лковые вещества» или «альбумины», которое в последнее время стали заменять в науке термином «протеины», видно, что из всех этих веществ больше всего приковывал внимание человека белок птичьего яйца, вероятно потому, что он легко выделяется и находит себе разнообразное применение в приготовлении пищи и в технике.

Свойство белка свертываться при нагревании и образовывать, несмотря на содержание большого количества воды, довольно плотную массу типично для большого числа белков, и многие другие характерные химические изменения, свойственные этому классу, были также первоначально открыты на яичном белке. Теперь следует заметить, что яичный белок, вопреки распространенному мнению, не представляет собой однородное вещество, а содержит по крайней мере два различных белка, а может быть и еще больше, которые, впрочем, очень схожи между собой.

Еще разнообразнее по составу желток яйца, содержащий кроме белка значительные количества жира, лецитина, холестерина и других веществ.

Другим, также весьма доступным белком является казеин молока. Как показывает его название, он образует главную составную часть сыра. Его выделение из молока, так называемое свертывание, может происходить самым различным образом. Самопроизвольно и при обычной температуре оно наступает при скисании или, выражаясь научно, при молочнокислом брожении. К тому же результату можно прийти при более высокой температуре с помощью так называемой «сычужины» — вещества, выделяемого слизистой оболочкой желудка животных и используемого при приготовлении сыра.

Казеин также не единственный белок, содержащийся в молоке, так как в нем имеется, правда в значительно меньшем количестве, еще другое вещество, похожее на яичный альбумин и называемое поэтому «молочным альбумином». Содержание этих двух белков, а также жиров и молочного сахара в молоке различных видов и даже отдельных индивидуумов подвержено значительным колебаниям, и мне кажется, кроме того, очень сомнительным, что казеин во всех случаях, например в коровьем и женском молоке, одинаков: женское молоко при свертывании дает более мелкие хлопья и поэтому усваивается грудными младенцами несравненно легче, чем коровье, которое образует в желудке большие комья и тем самым представляет собой для пищеварительного аппарата уже чисто механические затруднения.

Больше белков, чем другие жидкости животного организма, содержит кровь. В ней со всей определенностью найдены четыре различных представителя этой группы, в число которых входят выпадающий при свертывании крови фибрин и содержащийся в красных кровяных тельцах глобин. Таким образом, слова поэта: «Кровь — совершенно особенный сок»,— вполне справедливы и с химической точки зрения.

Из других белков наиболее известна желатина, или животный клей. Его получают вывариванием соединительной ткани, хряща и костей, и он на-

ходит разнообразнейшее применение как в хозяйстве, так и различных производствах.

Сюда же относятся и другие белки мышц, кожи, волос, ногтей и не менее многочисленные вещества растительного происхождения. Из последних наиболее известен эдестин хлопковых семян, который в настоящее время получают в большом количестве и употребляют для приготовления одного питательного препарата.

Особого внимания заслуживают еще два продукта животного происхождения, так как они отличаются простым химическим составом и поэтому встретятся нам при дальнейшем изложении. Это, с одной стороны, протамины, первый представитель которых был открыт Мишером в 1874 г. в сперме рейнского лосося и изучение которых за последнее время с успехом продвинулось вперед благодаря трудам А. Косселя, и, с другой стороны, главная составная часть шелка, так называемый фиброин, который, как показали мои исследования, легче всех других белков поддается изучению и потому особенно пригоден для решения некоторых принципиальных вопросов.

Этого беглого перечисления достаточно, чтобы показать богатство группы белков. Полной картины ее разнообразия современная наука, к сожалению, дать не может. Несмотря на большой труд, затраченный многочисленными химиками и физиологами в течение целого столетия на выделение, очистку и даже кристаллизацию белков, методы их характеристики все еще недостаточны для того, чтобы установить мелкие индивидуальные различия. На существование различий указывают наблюдения последнего времени над образованием преципитинов в крови при введении в нее посторонних белков и установление того факта, что эти преципитины служат совершенно специфическими осадителями для соответствующего постороннего тела.

Рациональная систематика в группе белков станет возможной, по всей вероятности, только тогда, когда удастся установить для большого числа структуру их молекулы.

Для этой цели нам, вообще говоря, представляются два пути: расщепление молекулы и воссоздание ее. Первое можно уподобить расчленению, его продолжают до тех пор, пока не получают отдельные части известной структуры. По ним можно затем вывести заключение о строении первоначальной системы. Еще более определенный ответ может дать синтез, т. е. построение сложного тела из отдельных составных частей.

Я попытаюсь показать, с каким успехом могут быть применены оба способа к белкам.

Из большого числа известных способов расщепления белковой молекулы для изучения ее структуры оказался пригодным лишь один процесс, именно расщепление с помощью воды, называемое также гидролизом и происходящее в процессе пищеварения.

Если мы, например, положим кусочек крутосваренного яичного белка в желудочный сок какого-либо животного и нагреем до температуры крови, мы увидим, что твердая масса исчезает, смотря по величине, более или менее быстро, так как белок превращается в легкорастворимые продукты, называемые альбумозами и пептонами.

В широких кругах публики большей известностью пользуется второе название, которым обозначают имеющийся в продаже продукт, употребляемый для питания больных с ослабленным пищеварением.

Образованием пептонов процесс пищеварения, однако, не заканчивается: в кишечнике они подвергаются дальнейшему гидролизу, конечными продуктами которого являются простые органические вещества, носящие название аминокислот.

Полный гидролиз быстрее, чем с помощью пищеварительных соков, может быть осуществлен с помощью горячих крепких кислот, например соляной кислоты; в этом случае также образуются кроме аммиака почти исключительно аминокислоты, которые мы поэтому считаем за те кирпичи, из которых построена молекула белка.

Насколько они могут быть разнообразны по своему составу, видно из данных, приведенных ниже, где перечислены все полученные до сих пор таким способом аминокислоты, с кратким указанием на их открытие в природе, в особенности в белках.

Гликоколл (А. Браконно, 1820)
Аланин (П. Шютценберже, Г. Вейль, 1888)
Валин (Е. Горуп-Безанец, 1856)
Лейцин (Ж. Пруст, 1818, А. Браконно, 1820)
Изолейцин (Ф. Эрлих, 1903)
Фенилаланин (Э. Шульце, Э. Барбиери, 1881)
Серин (Э. Крамер, 1865)
Тирозин (Ю. Либих, 1846)
Аспарагиновая кислота (Р. Плиссон, 1827)
Глутаминовая кислота (Г. Риттхаузен, 1866)
Пролин (Э. Фишер, 1901)
Оксипролин (Э. Фишер, 1902)
Орнитин (М. Жаффе, 1877)
Лизин (Э. Дрексель, 1889)
Аргинин (Э. Шульце, Э. Штейгер, 1886)
Гистидин (А. Коссель, 1896)
Триптофан (Ф. Гопкинс, Д. Коул, 1901)
Диаминотриоксидодекановая кислота (Э. Фишер, Э. Абдергальден, З. Скрауп, 1904)
Цистин (У. Волластон, 1810; К. А Мёрнер, 1899)

Первым членом ряда является гликоколл. Своим названием он обязан, с одной стороны, сладкому вкусу, а с другой — происхождению из клея, из которого он был получен указанным выше способом в 1820 г. французским химиком Браконно. Еще за два года перед этим Прустом был найден в старом сыре лейцин.

Следующая по времени открытия аминокислота — аспарагиновая кислота — была впервые получена в 1827 г. Плиссоном из известного уже с 1805 г. аспарагина, а значительно позже она была открыта в белках. Данные приведены не в хронологическом, а в систематическом порядке.

За гликоколлом следуют сперва близкородственные ему вещества: аланин, валин, лейцин и изолейцин. Эти пять простейших аминокислот представляют α-аминопроизводные уксусной кислоты и ее гомологов с 3, 5 и 6 углеродными атомами (пропионовой, изовалерьяновой и изокапроновой кислот).

К ним примыкает фенилаланин, который, как показывает уже и его название, стоит близко к аланину, но включает ароматическую группу — фенил.

Открытый Крамером в шелковом клее серин и уже в 1846 г. полученный Либихом из сыра тирозин представляют собой простые оксипроизводные аланина и фенилаланина. Затем следуют обладающие сильной кислой реакцией аспарагиновая и глутаминовая кислоты, из которых в особенности последняя образуют главную составную часть некоторых растительных белков.

Пролин и оксипролин являются производными гетероциклического пирролидина и образуют, в определенном смысле, переход между белками и широко распространенными в растительном царстве алкалоидами, к которым принадлежат наши важнейшие лечебные средства: хинин, морфин, кокаин и т. д.

Три следующие вещества — орнитин, лизин и аргинин — называются диаминокислотами, так как они содержат две аминогруппы и поэтому обладают сильно основными свойствами.

Гистидин представляет, по всей вероятности, производное имидазола и потому должен находиться в некотором родстве с пуриновыми телами.

Триптофан принадлежит к группе индола и составляет ту часть белка, от которой, вероятно, зависит характерный запах человеческих экскрементов, из-за него же появляется в моче человека синее индиго.

Следующее соединение с длинным названием «диамино-триоксидодекановая кислота» из всего ряда наиболее богато углеродом и может представлять особый интерес в качестве производного жирной кислоты с 12 углеродными атомами.

Цистин, уже в 1810 г. открытый Волластоном, отличается содержанием большого количества серы и является единственной известной нам серосодержащей составной частью белков.

Если эти 19 различных аминокислот были получены при гидролизе белков, то из этого еще не следует, что все они содержатся в каждом белке. Напротив, при помощи точных реакций можно установить, что тирозин, или триптофан, или гликоколл в некоторых белках совершенно отсутствуют. Количества, в которых встречаются отдельные аминокислоты, также очень различны. Так, например, гликоколл, совершенно отсутствующий в казеине или оксигемоглобине, составляет почти третью часть по весу фиброина шелка. Наоборот глутаминовая кислота, которая совершенно не обнаруживается в шелке, в глиадине пшеницы содержится в количестве приблизительно 36%, а количество аргинина колеблется в пределах от 2% (в зеине) до 84% (в сальмине). С другой стороны, следует все же отметить, что в подавляющем числе белков находится большая часть перечисленных аминокислот.

Если все они являются составными частями одной молекулы, то она должна представлять собой громадный комплекс, и действительно, более старые определения молекулярного веса некоторых белков давали цифру 12 000—15 000, превосходящую в 15—20 раз молекулярный вес жиров.

Однако я придерживаюсь того мнения, что эти вычисления покоятся на очень ненадежном основании главным образом потому, что мы не имеем ни

малейшей гарантии химической однородности природных белков. Наоборот, мне кажется, что они представляют смеси различных веществ, состав которых в действительности гораздо проще, чем до сих пор полагали на основании результатов элементного анализа и гидролиза.

В качестве составных частей молекулы белка в течение более чем пятидесяти лет аминокислоты являются объектами химических исследований, и потому нет ничего удивительного в том, что для большинства из них не только установлена структура, но и осуществлен полный синтез их элементов. Только по отношению к оксипролину, гистидину, триптофану и диамино-триоксидодекановой кислоте эта задача еще не решена.

Все эти продукты, за исключением гликоколла, встречаясь в природе, являются оптически активными, т. е. они вращают в растворе плоскость поляризованного света. В противоположность этому, в результате органического синтеза образуются, как известно, сперва оптически неактивные вещества, однако затем их можно посредством методов, открытых Пастером, перевести в оптически активные формы.

Этого также удалось достичь по отношению к аминокислотам, пользуясь их ацилпроизводными, так как последние образуют с природными алкалоидами соли, распадающиеся при кристаллизации на оптические компоненты, из которых при помощи простых операций можно получить оптически активные аминокислоты.

Этот метод был с успехом применен к большинству аминокислот, и его дальнейшее распространение на остальные соединения — пролин, лизин и цистин — вряд ли встретит затруднения.

Поэтому можно ожидать, что в ближайшем будущем будет осуществлен полный синтез всех этих тел также и в оптически активной форме. Зато, к сожалению, невероятно, что наш перечень содержит уже все продукты распада белков. Наоборот, некоторые наблюдения указывают на то, что в смеси аминокислот, получающейся при кипячении белков с соляной кислотой, содержатся еще неизвестные вещества, выделение которых удастся, может быть, с усовершенствованием методов разделения.

Однако уже и теперь с уверенностью можно сказать, что важнейшие составные части молекулы белка нам известны и что для некоторых более простых членов группы белков вряд ли остаются неизвестными какие-либо из составных частей.

Как ни отраден этот результат, все же он дает ответ лишь на меньшую часть той задачи, которую ставит нам изучение химического строения белковых веществ, гораздо труднее разрешить другой вопрос: каким образом и в каком порядке соединены между собой эти отдельные части в молекуле природных белков.

Для разрешения этой задачи можно было бы также воспользоваться разложением при постепенном гидролизе. Попытка в этом направлении давно уже была сделана: выше было отмечено, что при медленном действии пищеварительных соков на белки из них образуются сначала альбумозы и пептоны, которые лишь при дальнейшем гидролизе распадаются на отдельные аминокислоты.

Исследования, однако, показывают, что альбумозы и пептоны, несмотря на все использованные способы разделения, все еще представляют смеси очень сходных веществ, для изолирования которых у нас пока методов нет. Поэтому оказывается невозможным охарактеризовать их в качестве химических индивидов и изучить их структуру. Исследование достигло здесь своей мертвой точки, так что у некоторых ученых возникли сомнения относительно разрешимости проблемы.

Я выбрал поэтому другой путь — путь синтеза и попытался, сначала не имея в виду отдельные природные белки, получить подобные образования посредством соединения нескольких аминокислот между собой. Успех оправдал мои самые смелые надежды, так как удалось на самом деле, соединяя аминокислоты, получить вещества, весьма схожие сперва с пептонами, а при продолжении синтеза — и с белками.

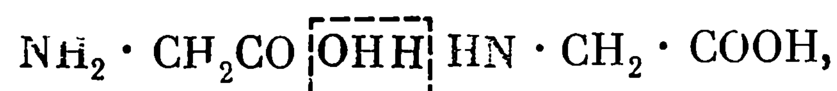
Чтобы понять эти методы построения, нужно познакомиться с химической природой и с превращениями аминокислот, а это в свою очередь возможно лишь с помощью так называемых структурных формул.

Я выберу для этой цели в качестве наиболее простого примера гликоколл, строение которого выражается формулой $NH_2 - CH_2 - COOH$.

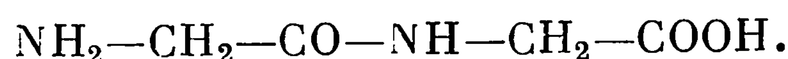
Как видно, он содержит очень изменчивую аминогруппу (NH_2) и не менее склонный к изменениям карбоксил (COOH). Точно так же построены и все остальные аминокислоты, и, несомненно, не простая случайность, что природа избрала именно эти вещества для построения белков, чтобы получить образования, обладающие предельной изменчивостью, необходимой организму для достижения его сложных целей.

Следовало поэтому ожидать, что, используя надлежащим образом имеющиеся в этих группах средства, можно будет соединять друг с другом значительное число таких аминокислот.

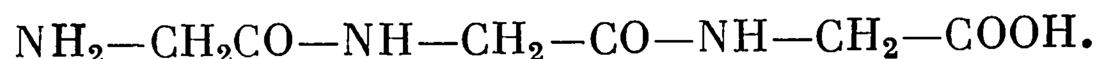
Если представить себе две молекулы гликоколла сближенными и взаимодействующими таким образом, что карбоксил одной соединяется с аминогруппой другой с отщеплением молекулы воды, как представлено на схеме:


$$NH_2 \cdot CH_2CO\,\boxed{OH\,H}\,HN \cdot CH_2 \cdot COOH,$$

то в результате получается следующая система:


$$NH_2{-}CH_2{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}COOH.$$

Если к группе NH_2 этой системы опять присоединить частицу гликоколла, получится следующая форма:

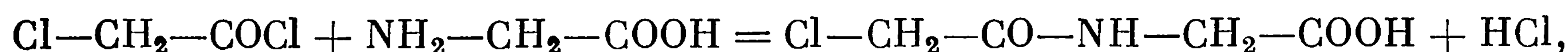

$$NH_2{-}CH_2CO{-}NH{-}CH_2{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}COOH.$$

Подобного рода продукты удалось получить как из гликоколла, так и из других аминокислот в большом числе и очень разнообразного состава, и я предложил для них всех общее название «полипептиды», соответствующее, с одной стороны, давно уже принятому для углеводов названию «полисахариды», а с другой — указывающее на сходство этих веществ с пептонами. В зависимости от числа аминокислот, соединенных между собой этим спо-

собом, различают дипептиды, трипептиды, тетрапептиды и т. д. Простейшим дипептидом является указанное выше производное гликоколла, называющееся глицил-глицином. Соответствующее производное аланина и гликоколла имеет следующее строение: $NH_2 - CH(CH_3) - CO - NH - CH_2 - COOH$ и называется аланил-глицином.

Для получения полипептидов до сих пор использовали пять методов, из которых я опишу лишь два важнейших.

По первому методу аминокислоту комбинируют с галоидокислотой жирного ряда и затем замещают галоген аминогруппой. В качестве примера может служить синтез вышеупоминаемого глицил-глицина. Сперва смешивают гликоколл в водном щелочном растворе с хлоридом хлоруксусной кислоты, при этом происходит следующая реакция:



$$Cl-CH_2-COCl + NH_2-CH_2-COOH = Cl-CH_2-CO-NH-CH_2-COOH + HCl,$$

в результате которой образуется хлорацетилглицин. Если затем его обработать водным аммиаком, то атом хлора замещается группой NH_2 и образуется глицил-глицин: $NH_2CH_2CO-NHCH_2COOH$.

Подобной же обработкой хлорацетилхлоридом и последующим действием аммиака он может быть превращен в трипептид:

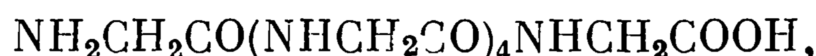


$$NH_2CH_2CO-NHCH_2CO-NHCH_2COOH.$$

диглицил-глицин

Для многократного повторения этой реакции нет почти никаких препятствий и при ее помощи было получено большое число ди-, три-, тетра- и пентапептидов.

К сожалению, этот плодотворный метод при построении более сложных систем становится неудобным вследствие частого повторения одной и той же операции. Поэтому экономят много времени и труда, прибегая к другому методу, позволяющему связывание более сложных соединений. Чтобы пояснить сущность этого метода, я опишу синтез декапептида, построенного из девяти гликоколлов и одного оптически активного лейцина. Составными частями при этом были: включающий шесть гликоколлов пентаглицил-глицин с сокращенной формулой:



$$NH_2CH_2CO(NHCH_2CO)_4NHCH_2COOH,$$

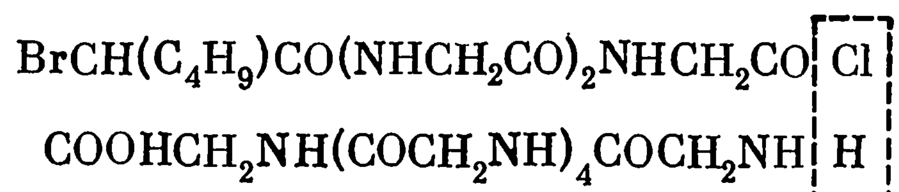
и оптически активный бром-изокапронил-диглицил-глицин:



$$Br-CH(C_4H_9)CO-(NHCH_2CO)_2NHCH_2COOH.$$

В последнем действием хлористого фосфора можно заменить концевой карбоксил группой COCl.

Если затем смещать это вещество с пентаглицил-глицином в холодном щелочном растворе, то происходит соединение по схеме:



$$\begin{array}{l} BrCH(C_4H_9)CO(NHCH_2CO)_2NHCH_2CO\,\boxed{Cl} \\ COOHCH_2NH(COCH_2NH)_4COCH_2NH\,\boxed{H} \end{array}$$

В заключение остается лишь воздействовать холодным жидким аммиаком, чтобы заменить атом брома группой NH_2 и в результате получится декапептид



$$NH_2CH(C_4H_9)CO-(NHCH_2CO)_8NHCH_2COOH.$$

l-лейцил-октаглицил-глицин

Повторным применением того же метода из этого полипептида был приготовлен тетрадекапептид, состоящий из 14 аминокислот и носящий внушительное название: *l*-лейцил-триглицил-*l*-лейцил-октаглицил-глицин.

Несомненно, синтез может быть еще продолжен и применен к получению пептидов из очень различных аминокислот.

Хотя эти сложные искусственные продукты получаются уже в некристаллическом виде, однако их синтез дает достаточно оснований для решения вопроса об их составе и строении, и сомнения относительно однородности веществ, представлявших до сих пор главное препятствие при изучении природных белков, здесь совершенно отпадают.

Поэтому я думаю, что мы вправе, сравнивая искусственные вещества с природными белками, вывести заключения относительно состава и молекулярного веса последних.

До сих пор было исследовано около сотни синтетических полипептидов. Большая часть из них принадлежит к низшим ступеням: ди-, три- и тетрапептидам, но зато они включают почти все названные выше аминокислоты. Синтез высших членов ряда по различным причинам, главным образом из-за высокой стоимости, ограничивался пока производными гликоколла, аланина и лейцина. Но если не жалеть труда и денег, то, окажется возможным ввести и остальные аминокислоты в эту сложную систему. Число возможных комбинаций при этом теоретически должно быть бесконечно большим, да и на практике разнообразие здесь так велико, что органический синтез, несомненно, превзойдет то, что производит природа. Из этого вытекает для науки необходимость ограничить себя, чтобы не терять из виду конечной цели — разгадку и воспроизведение природных белков.

Насколько удалось уже приблизиться к разрешению этой задачи, можно заключить из следующих свойств искусственных продуктов.

Начиная от тетрапептидов и приблизительно до октапептидов, они обнаруживают очень большое сходство с природными пептонами, так что я почти не колеблясь могу признать эти последние смесями полипептидов подобного порядка. Это заключение основывается главным образом на том, что из природных пептонов удалось выделить отдельные продукты, тождественные синтетическим телам. До сих пор это удалось по отношению к трем дипептидам, а именно комбинациям гликоколла с аланином, лейцином и тирозином, получающимся наряду со многими другими продуктами при гидролизе шелка или эластина с помощью соляной кислоты.

Затем в качестве четвертого примера Левин и Битти открыли при переваривании желатины комбинации гликоколла с пролином.

Я не сомневаюсь в том, что в ближайшем будущем тот же результат будет достигнут для некоторых три- и тетрапептидов.

Еще важнее кажется мне то обстоятельство, что сложные искусственные продукты по своим свойствам стоят уже очень близко к природным белкам.

Так, упомянутый выше тетрадекапептид склонен, подобно белкам, к образованию несовершенных растворов. Его раствор в щелочах пенится как мыльная вода, а с минеральными кислотами он образует настолько труднорастворимые соли, что при поверхностном наблюдении можно не заметить его основных свойств; далее он отлично дает биуретовую реакцию, и если ему не свойственны другие цветные реакции, присущие некоторым природным белкам, как например, пробы Миллона и Адамкевича, то это очень просто объясняется отсутствием тирозина и триптофана. Одним словом, неизбежно получается такое впечатление, что тетрадекапептид — продукт, весьма близкий к белкам, и я думаю, что, продолжая синтез до эйкозапептида, мы попадем уже в самый центр группы белков.

Если, таким образом, современные методы оказываются достаточными для получения подобных искусственных веществ в большом количестве, то не следует все-таки забывать, что синтетические продукты на первых порах отнюдь не должны быть обязательно тождественны природным белкам, так как, хотя структура молекулы у тех и других в существенных чертах одинакова, все же количество, качество и порядок соединения отдельных аминокислот могут быть очень различными.

Уже у природных белков подобные различия выступают очень отчетливо. Нам известны некоторые вещества, состоящие почти исключительно из простых моноаминокислот. Сюда относится прежде всего очищенное волокно шелка, содержащее главным образом гликоколл, аланин, тирозин и серин. В противоположность этим веществам протамины, как показали важные исследования Косселя, образованы преимущественно диаминокислотами. Так, например, сальмин, заключающийся в сперме лосося, содержит более 80% по весу аргинина. Но между шелком и сальмином мы находим в природе все возможные переходы, так что число белков, с которыми имеет дело биология, уже значительно увеличится. Я почти не сомневаюсь в том, что органический мир, обнаруживающий колоссальное разнообразие в морфологическом отношении, в химическом отношении, в частности в построении белков, далеко не подчиняется тем ограничениям, которые приписывает ему наше неполное знание.

Таким образом, говорить о синтезе природных белков можно будет лишь тогда, когда удастся вполне точно характеризовать отдельные индивидуумы и отождествлять их с искусственными продуктами. Само собой разумеется, что эта задача может разрешиться лишь для каждого отдельного случая, т. е. по отношению к какому-нибудь одному, совершенно определенному белку.

Пока можно сказать, что первые чистые белки будут, вероятно, получены искусственно и что лишь на них можно будет установить признаки однородности.

Из этого положения выясняется тот путь, который кажется наиболее подходящим для науки в ближайшем будущем. Необходимо продолжать разделение пептонов и альбумоз, также представляющих из себя смеси, на их

составные части и сравнивать последние с искусственными продуктами. Затем следует попытаться из таких, более сложных соединений построить высшие полипептиды, чтобы сравнить их с природными белками.

Осуществление этих планов потребует большой трудной работы, однако мне на основании достигнутых до сих пор результатов кажется несомненным, что успех в этом направлении лежит в пределах возможного. Можно лишь поставить вопрос, будут ли этим успехом вознаграждены затраченные усилия. В этом отношении мнения различных лиц расходятся.

В то время как отдельные скептически настроенные естествоиспытатели не ожидают от химического синтеза даже непосредственной пользы для биологии, в широкой публике, напротив, распространены преувеличенные представления, в особенности относительно практических последствий подобного открытия.

Блестящие успехи химической технологии в применении органического синтеза в области красителей, фармакопрепаратов, ароматических веществ, взрывчатых веществ, сладких веществ и т. д. настроили публику за последние 50 лет так, что она все считает возможным и видит поэтому в искусственном белке дешевую и хорошую пищу для будущего человечества. Эта надежда особенно ярко выразилась после того, как я год назад дал обзор моих синтетических опытов, и проявилась в том, что одна заграничная газета под названием «Пища из угля» поместила великолепную картину, на которой большой ресторан был соединен химической лабораторией с угольными шахтами и где можно было видеть превращение каменного угля в самые разнообразные утонченные блюда. Осторожный химик, к сожалению, не может разделять столь смелые ожидания.

Если бы даже удалось воспроизвести искусственно все содержащиеся в природных питательных веществах белки, и в этом случае все же нельзя было бы думать о практическом применении синтетических процессов по той простой причине, что это обошлось бы слишком дорого.

Пока речь идет только о разрешении научных проблем, денежный вопрос играет лишь второстепенную роль, так как опыты производятся в малом масштабе, и если отдельного исследователя и заставляют вздыхать те опустошения, которые производит иной опыт в его кошельке, все же он должен ценить прогресс научного знания выше своих личных потерь.

Но когда дело доходит до технического использования научного открытия — положение совершенно меняется, и где искусственный продукт должен конкурировать с природными веществами, там цена становится решающим фактором.

Тот, кто вздумал бы теперь питаться уже известными полипептидами, а впоследствии настоящими синтетическими белками, и хотя бы короткое время, должен быть очень богатым человеком.

Даже в том случае, если бы удалось необыкновенно упростить синтетические методы, все-таки вряд ли смогли бы они конкурировать когда-либо с так «дешево работающим» растением. То же самое относится к искусственному получению углеводов, которое удалось мне в 1890 г., но которое ни одного химика-техника не навело на мысль о практическом его применении.

Таким образом, если основной синтез органической материи очень надолго останется привилегией ассимилирующего растения, то все же не исключается возможность того, что из неисчерпаемого количества растительной продукции с помощью химических превращений можно будет значительно большую часть сделать пригодной для питания животных и человека. К этому вопросу я еще вернусь.

До сих пор все усилия, затраченные на синтез и на химические превращения белков, имеют чисто научную цель: дать биологии средства к лучшему пониманию химических процессов, происходящих в организме животного и в растении.

Белки не только составляют значительную часть живой протоплазмы, они являются материалом, из которого организм приготовляет свои сильнейшие активные вещества, какими без преувеличения можно назвать ферменты, или энзимы, принимающие участие, без сомнения, во всех существенных процессах органического обмена веществ. Под ними мы подразумеваем те своеобразно действующие вещества, незначительные количества которых достаточны для того, чтобы вызвать химические превращения больших количеств других веществ.

Классическими примерами подобного рода процессов служат переваривание пищи в желудке и в кишечнике или приготовление спиртных напитков из содержащих сахар соков при помощи дрожжей, действующим началом которых является открытая Э. Бухнером зимаза.

Разнообразнейшие изменения: окисление, восстановление, гидролиз, конденсация, перемещение кислорода, отщепление углекислоты — совершаются под влиянием ферментов. Уже теперь среди них можно различать многочисленные виды, и есть серьезные основания считать, что органический мир имеет в своем распоряжении огромный арсенал этих веществ, вызывающих тончайшие и удивительные превращения.

Правда, и в неорганической химии нам известны подобные же явления, соединяемые под названием катализа. Однако ферменты относятся к катализаторам минеральной химии так же, как современная специальная машина сложнейшей конструкции к простому орудию ручного производства прежних времен.

Химическое исследование ферментов находится еще в самых начальных стадиях. Все попытки установить их состав и строение до сих пор оказались тщетными. Однако мы знаем все же, что они имеют некоторое сходство с белками и, весьма вероятно, происходят из них.

Можно поэтому ожидать, что успехи в области изучения белковых веществ прольют свет и на природу ферментов, и уже теперь мне не кажется слишком смелым предприятием попытка искусственного их приготовления из природных или синтетических белков.

Тот, на чью долю выпадает счастье получения таким способом первого искусственного фермента, откроет в органической и биологической химии новую эру. Ведь при помощи этих веществ можно надеяться воспроизвести те процессы, которые управляют химическими превращениями в организме.

Чтобы пояснить это на примере, я выберу пищеварение животных, осо-

бенно основательно изученное в виду большого интереса, который оно представляло для физиологии и практической медицины.

Уже при механической предварительной обработке твердой пищи во рту начинается деятельность ферментов, так как слюна, примешивающаяся к пережеванной пище, содержит вещество, действующее на главную составную часть всякой растительной пищи — крахмал — и превращающее его в растворимые углеводы.

Подобной же судьбе подвергаются белковые вещества в желудке. Совместным действием пепсина и соляной кислоты, содержащихся в секрете слизистой оболочки желудка, белки пищи, независимо от того, в каком виде они попали в желудок — в твердом или в растворенном состоянии — превращаются в значительной части в легкорастворимые пептоны. Этот гидролитический процесс продолжается еще в кишечнике, причем на сцену выступают сильнодействующие ферменты поджелудочной железы и слизистой оболочки кишки. Здесь белки полностью растворяются, за исключением неперевариммых, пленчатых или кожистых масс. При этом распад отчасти продолжается дальше образования пептонов — до аминокислот.

Подобным же образом обстоит дело и с крахмалом, превращение которого в сахар, хотя уже началось во рту и медленно продолжалось в желудке, лишь в кишечнике доводится до конца. Необходимым условием перевариимости крахмала у человека является его предварительная обработка посредством высокой температуры и влажности, другими словами, посредством варки или печения. Природное крахмальное зерно при этом очень сильно разбухает, превращаясь в клейстер, и лишь после этого становится доступным действию ферментов.

Счастливее в этом отношении травоядные животные, которые также хорошо переносят сырую, не сваренную, растительную пищу, потому что в их пищеварительных соках находятся ферменты, действующие и на неизмененный крахмал и растворяющие его.

По отношению к белкам такая предварительная обработка для человека не необходима, ибо мы можем, как известно, совершенно свободно употреблять в пищу сырое мясо, некипяченое молоко, сырые яйца и т. п. Если все-таки, как показывает опыт, питательные вещества животного происхождения также усваиваются значительно лучше, будучи подвергнуты парке или жарению, то это объясняется тем, что высокая температура убивает вредных паразитов, личинок ленточных глистов, трихин и главным образом различных бактерий, которые не только вызывают порчу пищи в качестве возбудителей гниения, но и могут быть вредны и как возбудители болезней. К этому присоединяется еще и другое обстоятельство, которого никогда не следует упускать из виду при приготовлении пищи, именно ее вкус, инстинктивно руководивший людьми при изобретении и усовершенствовании методов кухни.

На тот факт, что человечество при этом, если не считать некоторых заблуждений и преувеличений, шло в общем по верному пути, указывают новые открытия физиологии в области деятельности слюнных, желудочных и кишечных желез; в самом деле, И. П. Павлов в Петербурге рациональным на

ложением фистул на различные органы доказал, что на действие этих желез в сильной степени влияют зрительные, обонятельные или вкусовые впечатления и самыми разнообразными способами побуждают их к секреции. Старое народное мнение, что аппетитно приготовленное и вкусное кушанье особенно хорошо усваивается, находит себе, таким образом, экспериментальное подтверждение.

Несколько иначе, чем с углеродами и белками, дело обстоит с жирами. На их переваримость варка и жарение не влияют в сколько-нибудь заметной степени. Через полость рта и желудок они проходят, большею частью не изменяясь, и могут здесь затруднить переваривание углеводов и белков, механически обволакивая их. Например, зажаренный в жиру кусок хлеба почти недоступен действию ферментов слюны и сильно прожаренный в жиру кусок мяса с таким же трудом переваривается ферментами желудочного сока.

В кишечнике положение меняется, так как там на жир действуют ферменты поджелудочной железы вместе с желчью и, кроме частичного обмыливания, вызывают дробление на мельчайшие капельки. В этом эмульгированном состоянии жир может, подобно растворимым углеводам и пептонам, пройти через стенку кишечника и попасть в кровь. Здесь появляются новые ферменты; так, относящаяся к группе углеводов мальтоза, образующаяся из гликогена, перетерпевает в крови дальнейшее превращение в виноградный сахар.

В печени, в почках и в различных других частях тела также были найдены ферменты. Но гораздо большее число их, несомненно, осталось нам пока неизвестным, так как образование сложных белков, составляющих основную часть тканей, по всей вероятности, также обусловливается синтетически действующими ферментами и то же самое еще в большей степени относится и к многочисленным синтезам в теле растения, которые начинаются превращением углекислоты в сахар и простираются почти на все важные группы органических соединений. При искусственном синтезе углеродистых соединений ферменты играли до сих пор лишь очень скромную роль. Зато их неоднократно применяли для разложения сложных углеводов, глюкозидов или белковых веществ, и с таким же успехом я применил их к различению стереоизомерных сахаров и глюкозидов. При изучении полипептидов ферменты также стали играть важную роль, так как при помощи панкреатического сока удалось из большого числа искусственных продуктов выбрать биологически интересные формы, и я не сомневаюсь в том, что с дальнейшим прогрессом в этой области они все больше будут заменять обыкновенные химические реактивы, так как они указывают на гораздо более тонкие различия в структуре и в конфигурации молекулы.

Но изучение и усовершенствование ферментативных процессов крайне желательны не только с научной точки зрения, но и касаются также важных сторон практической жизни, например некоторых задач медицины.

В какой сильной степени наше телесное и духовное самочувствие зависит от правильной деятельности пищеварительных органов, каждый знает по собственному опыту. Тот факт, что поддержание сил целесообразным питанием играет важную роль и при уходе за больным — также ясен каждому

врачу, и практическая медицина в настоящее время все более и более руководствуется принципом: «Qui bene nutrit bene curat» [1].

В тех случаях, когда соответствующим подбором кушаний и напитков не удается возбудить ослабевшие органы пищеварения к достаточной работе, врачу часто приходится обращаться к химическим питательным препаратам.

Большинство из них представляют или отдельные составные части, или смеси известных питательных веществ, например молоко, яйца, сухари, приспособленные для продолжительного сохранения посредством возможно полного удаления воды. Другие состоят из белковых веществ, подвергнутых частичному перевариванию; сюда относятся многочисленные встречающиеся в продаже пептоны или часто употребляемая в последнее время соматоза.

Их предшественником был знаменитый детский суп Юстуса Либиха, который и теперь еще ценится опытными детскими врачами, но, к сожалению, мало распространен, так как приготовление его оказывается слишком трудным для современных хозяек.

В будущем по этому пути должны будут пойти еще гораздо дальше; мне даже кажется возможным, что когда-нибудь посредством целесообразной обработки пищеварительными соками и подходящего механического смешивания белков, углеводов и жиров можно будет приготовить особенно рациональный питательный препарат, который, вместо принятия через рот, можно будет вводить per anum и который сделает возможным достаточное питание таких больных, у которых отказывается служить большая часть пищеварительного тракта.

Особенно богато сильнодействующими ферментами большинство микроорганизмов, играющих такую важную роль в природе, то в качестве разрушителей органической материи, то в качестве усвоителей атмосферного азота и образователей селитры. В то время как некоторые из них являются для нас опасными врагами как носители инфекционных болезней, другие могут быть для нас полезными помощниками. Достаточно вспомнить об обширной бродильной промышленности с ее все более разрастающимися отраслями, которая основывается на использовании действия микроорганизмов. Химические превращения, которые достигаются нами с их помощью, вызываются приготовляемыми ими ферментами, как уже было упомянуто относительно спиртового брожения.

Если бы нам удалось эти или подобные ферменты получить искусственно посредством превращения белков, мы стали бы независимы от микроорганизмов и, несомненно, в некоторых отраслях бродильной промышленности достигли бы лучших результатов.

Этот же путь приведет, быть может, к разрешению и еще одной проблемы огромного значения, именно использования целлюлозы и сходных с нею веществ для питания животного мира.

О том, что более нежная клетчатка в пищеварительном тракте травоядных, вероятно при участии находящихся в кишечнике бактерий, в значитель-

[1] Кто хорошо питается, тот хорошо себя чувствует.

ном количестве растворяется и всасывается, хорошо известно физиологам, а ботаники не менее хорошо знакомы с тем обстоятельством, что в растениях некоторые целлюлозообразные стенки посредством ферментативных процессов разрушаются и уносятся в виде растворимых продуктов.

Но огромное количество целлюлозы, образующее в одеревенелом состоянии твердые части тела растения, совершенно пропадает для животного питания. Правда, уже давно известно, что обработкой крепкой серной кислотой ее можно перевести в виноградный сахар, но техническое применение этого способа исключается вследствие его дороговизны.

Не можем ли мы надеяться произвести экономным способом это превращение действием ферментов, все равно природных или искусственных, и открыть таким образом животному миру новый, почти неисчерпаемый источник органической пищи?

Ферменты и белки так тесно соединены между собой той ролью, которую они играют в химических процессах живого организма, и обнаруживают так много сходства, что изучение их будет идти все более и более параллельно; и я считаю себя вправе высказать предположение, что успехи синтеза могут при этом принести большую пользу.

К сожалению, нельзя ожидать, чтобы на этой твердой почве быстро появились плоды и что какое-нибудь одно гениальное открытие сразу, одним ударом, уничтожило все трудности, ибо здесь речь идет не об отдельных, особенно важных, химических индивидуумах, а о большом числе хотя и сходных, однако в некоторых отношениях и отличающихся друг от друга веществ.

Изучение всех их с химической точки зрения и искусственное воспроизведение потребуют много работы даже тогда, когда будут найдены для этого общие методы. Но в наше время не останавливаются перед такими гигантскими предприятиями. То, что в области промышленности становится возможным благодаря современной усовершенствованной технике и большим капиталам, в науке сравнительно быстро достигается совместными усилиями многочисленных добровольных работников, пользующихся услугами богато оборудованных институтов.

Органическому синтезу нет еще и 80 лет, ибо он начался в 1827 г. в нашем городе искусственным приготовлением мочевины Фридрихом Вёлером. Завоюет ли он к своему столетнему юбилею и область природных белков и ферментов?

Определенного ответа на это дать нельзя, но что эта проблема уже не исчезнет с арены деятельности органической химии, не подлежит сомнению, и что ее разрешение явится крупным приобретением для общей биологии, медицины и некоторых отраслей практической жизни — надеюсь с достаточной определенностью вытекает из моего изложения.

ИЗОМЕРИЯ ПОЛИПЕПТИДОВ *

Методы синтеза полипептидов столь разнообразны, что могут быть использованы для всех аминокислот, которые к настоящему времени выделены из белков, а из простых моноаминомонокарбоновых кислот они позволяют строить длинные цепи с многообразными вариациями в последовательности аминокислотных остатков. Это не простая игра с цифрами, когда рассчитываются вероятности комбинаций [1], и я не боюсь трудностей, так как результаты представляют несомненный интерес для биологических исследований.

Я ограничусь 19 аминокислотами, которые к настоящему времени можно с полной уверенностью отнести к продуктам расщепления белков [2].

Обычные аминокислоты или моноаминомонокарбоновые кислоты	Молекулярный вес	Аминодикарбоновые кислоты	Молекулярный вес
гликоколл	75	аспарагиновая кислота	133
аланин	89	глутаминовая кислота	147
валин	117	Диаминокислоты	
лейцин	131	*орнитин	132
изолейцин	131	лизин	146
норлейцин	131	аргинин	174
серин	105	Гетероциклические аминокислоты	
фенилаланин	165	пролин	115
тирозин	181	оксипролин	131
цистин	240	гистидин	155
		триптофан	204

---

[1] Для других групп органических соединений такие расчеты были давно известны. Например, Э. Кейли рассматривал изомерию парафинов в труде «Об аналитических фигурах, которые в математике носят название деревьев, и об их использовании в теории химических соединений» (Ber. chem. Ges., 1875, 8, 1056). Далее, Г. Кауфман в работе под названием «Число изомеров нафталина» для уже хорошо известных величин вывел общую математическую формулу (Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2131).

[2] Орнитин обозначен звездочкой (*), поскольку существует сомнение, что он является составной частью белков, так как он может быть вторичным продуктом гидролиза аргинина. Однако для синтеза полипептидов он, несомненно, весьма ценный материал. Я не включил в список α-аминомасляную кислоту, так как прежние данные об ее образовании при гидролизе белков при проверке современными методами кажутся недостаточно доказательными. Я должен добавить, однако, что Э. Абдергальден при ферментативном расщеплении белка из семян люпина снова ее изолировал и четко идентифицировал (Abderhalden, Lehrbuch physiol. Chem., 3. Aufl., S. 316). Кроме того, опущена описанная мной и Абдергальденом так называемая диаминотриоксидодекановая кислота, поскольку не только не установлена ее структура, но и ее индивидуальность как самостоятельной аминокислоты сомнительна. То же относится к сложным кислотам, полученным Скраупом и другими при гидролизе казеина и других белков.

Для всех соединений, построенных из моноаминомонокарбоновых кислот по схеме —CO—NH, число возможных форм опишем выражением 1.2.3.4... n или

$$n! \tag{1}$$

где n — число молекул аминокислот, которые могут соединяться в различном порядке.

Величину $n!$ легко вычислить, пока n невелико. Можно найти ее в учебниках по комбинаторике. Кроме того, Э. Абдергальден в своем учебнике физиологической химии приводит их применительно к полипептидам вплоть до $n = 20$. Например, $19! = 1{,}216 \cdot 10^{17}$ (округленно).

Для определения больших величин вычисление с помощью простого умножения делается все труднее. Но, поскольку позднее подобные величины придется определять для полипептидов и белков, для их вычислений я привожу здесь удобную формулу, за которую я благодарен моему коллеге Максу Планку [2*]:

$$n! = \left(\frac{n}{e}\right)^n \sqrt{2\pi n}\left(1 + \frac{2}{12n} + \ldots\right). \tag{2}$$

Для 30! она дает цифру $2{,}653 \cdot 10^{32}$ (с точностью около 0,25%).

Когда молекула полипептида состоит из n аминокислот, которые не все отличаются друг от друга, число изомеров будет меньше.

Предположим, что из общего числа аминокислот a будет одного типа и b— другого, в этом случае число изомеров будет равно

$$\frac{n!}{a! \cdot b!} \tag{3}$$

Для практического примера я приведу октадекапептид (18-пептид), который я получил синтетически 9 лет назад [3]. Он содержит 15 молекул гликоколла и 3 молекулы лейцина. При синтезе последовательность аминокислотных остатков была определена однозначно. Но при том же составе число изомеров равно

$$\frac{18!}{15! \cdot 3!} = \frac{16 \cdot 17 \cdot 18}{1 \cdot 2 \cdot 3} = 816.$$

Недавно подобными методами Э. Абдергальден и А. Фодор получили 19-членный пептид, который содержит на один остаток лейцина больше [4]. Для него число изомеров равно

$$\frac{19!}{15! \cdot 4!} = \frac{16 \cdot 17 \cdot 18 \cdot 19}{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4} = 3876.$$

Указанные формулы для определения числа изомеров действительны только при условии, что пептидная связь образуется в соответствии со схемой —CO—NH—. Однако я ранее [5] уже подчеркивал, что необходимо учитывать

[3] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 1754.
[4] Ber. chem. Ges., 1916, **49**, 561.
[5] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 568.

также таутомерную форму —C(OH)=N—. Некоторые наблюдения указывают на то, что в простых полипептидах существуют обе формы. В частности, имеются подобные случаи изомерии, которые я наблюдал у карбэтоксилпроизводных эфира глицилглицина или у соответствующих двойных амидов, что, наконец, изучал Лейкс [6].

Таким образом, каждая пептидная связь дает две формы. Так как для n аминокислот число пептидных связей $n - 1$, число форм увеличивается до $2^{(n-1)}$.

Следовательно, формула (1) будет

$$n! \cdot 2^{(n-1)}. \quad (4)$$

Принимая во внимание еще оптическую изомерию, получим, что, когда число асимметрических атомов углерода предположительно равно k, формула приобретает вид:

$$n! \cdot 2^{(n-1)} \cdot 2^k. \quad (5)$$

Так как практический интерес ограничивается лишь встречающимися в природе аминокислотами, а последние до сих пор были обнаружены лишь в одной оптической форме, то уравнение (5) лишь изредка может быть принято во внимание.

Комбинируя (3) и (4), получаем:

$$\frac{n! \cdot 2^{(n-1)}}{a! \cdot b!}. \quad (6)$$

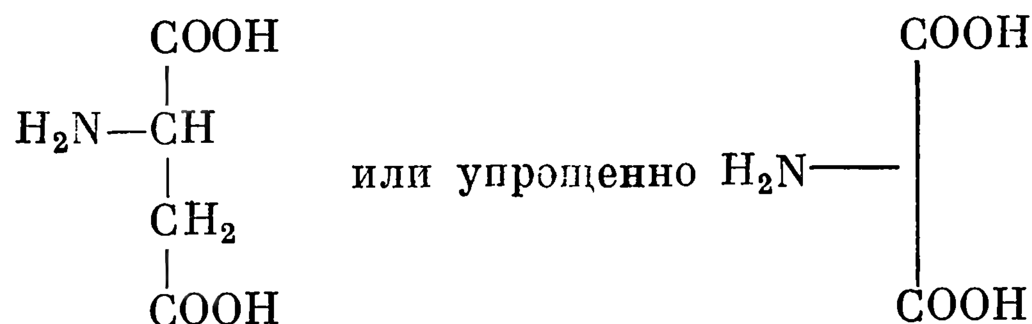
Речь идет только о простых природных аминокислотах, что позволяет использовать это выражение для определения числа изомеров полипептида, как только становятся известными число и тип аминокислот, из которых построена молекула полипептида.

Когда нужно предусмотреть также таутомерию амидогрупп, достаточна формула (3).

Более сложными представляются взаимосвязи аминодикарбоновых и диаминокислот, так как они могут образовывать пептидную связь в трех точках. Здесь различают разнообразные случаи, при рассмотрении которых изомерию и таутомерию я не принимал более во внимание.

Полипептид из одной молекулы аспарагиновой кислоты и одной молекулы глутаминовой кислоты

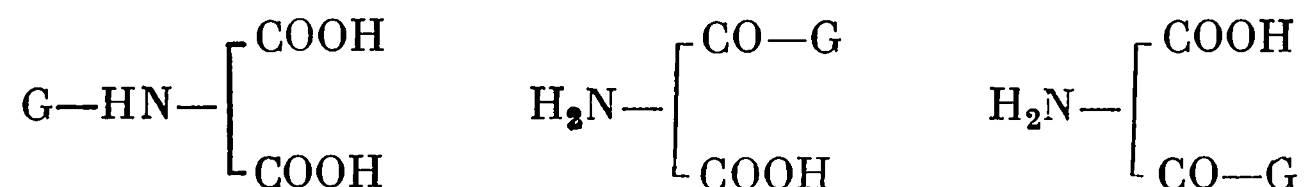
Как видно из структурной формулы аспарагиновой кислоты



[6] *Leuchs H.*, *Manasse W.*— Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 3235; *Leuchs H.*, *La Forge F. B.*— Ber. chem. Ges., 1908, **41**, 2586.

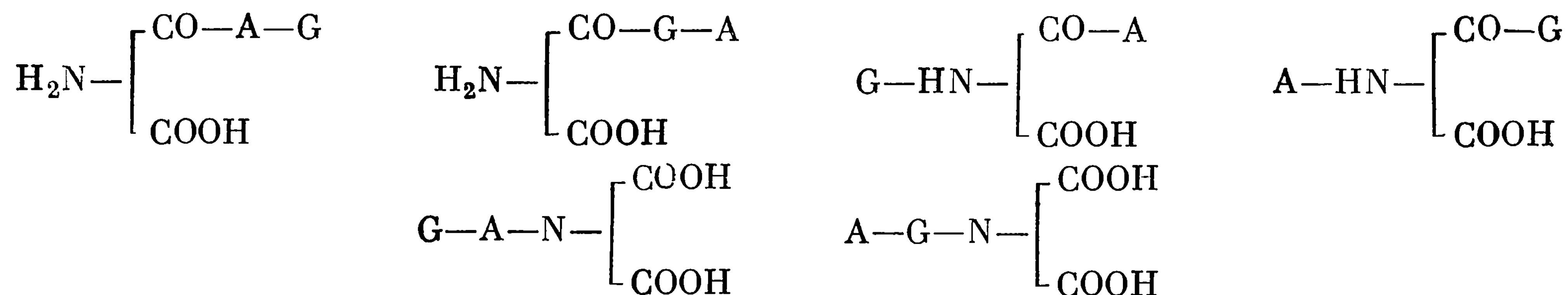
присоединение обычной аминокислоты может происходить как к NH_2-группе так и к каждому из двух карбоксилов, и получение всех этих форм находится в пределах возможностей эксперимента [7].

Для дипептида из одной молекулы аспарагиновой кислоты и одной молекулы простой аминокислоты, например гликоколла (*G*), таким образом, имеются три возможности:

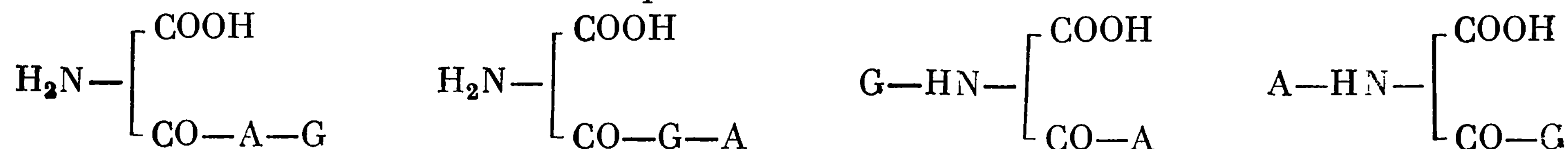


Для трипептида из одной молекулы аспарагиновой кислоты и двух обычных, но отличающихся друг от друга аминокислот, например гликоколла (G) и аланина (A), можно представить 12 форм, которые могут быть сгруппированы в три класса. Первый класс соответствует пептидам обычных аминокислот, нужно отметить только, что две последние формы занимают особое положение и могут быть соотнесены со вторым классом. Четыре формы второго класса соответствуют пептидам β-аминокислот.

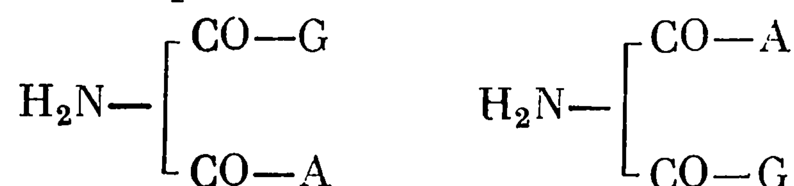
Первый класс: число 3!



Второй класс. Число 2.2



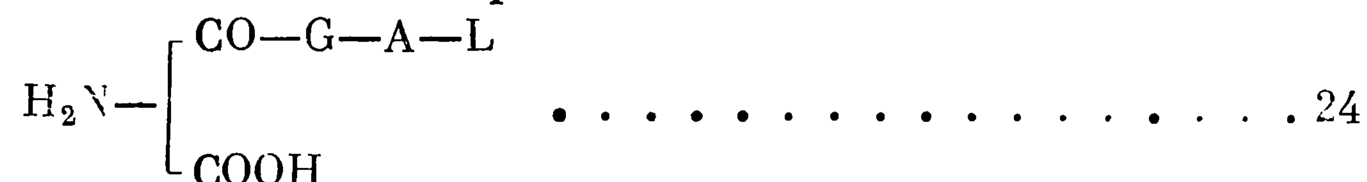
Третий класс. Число 2



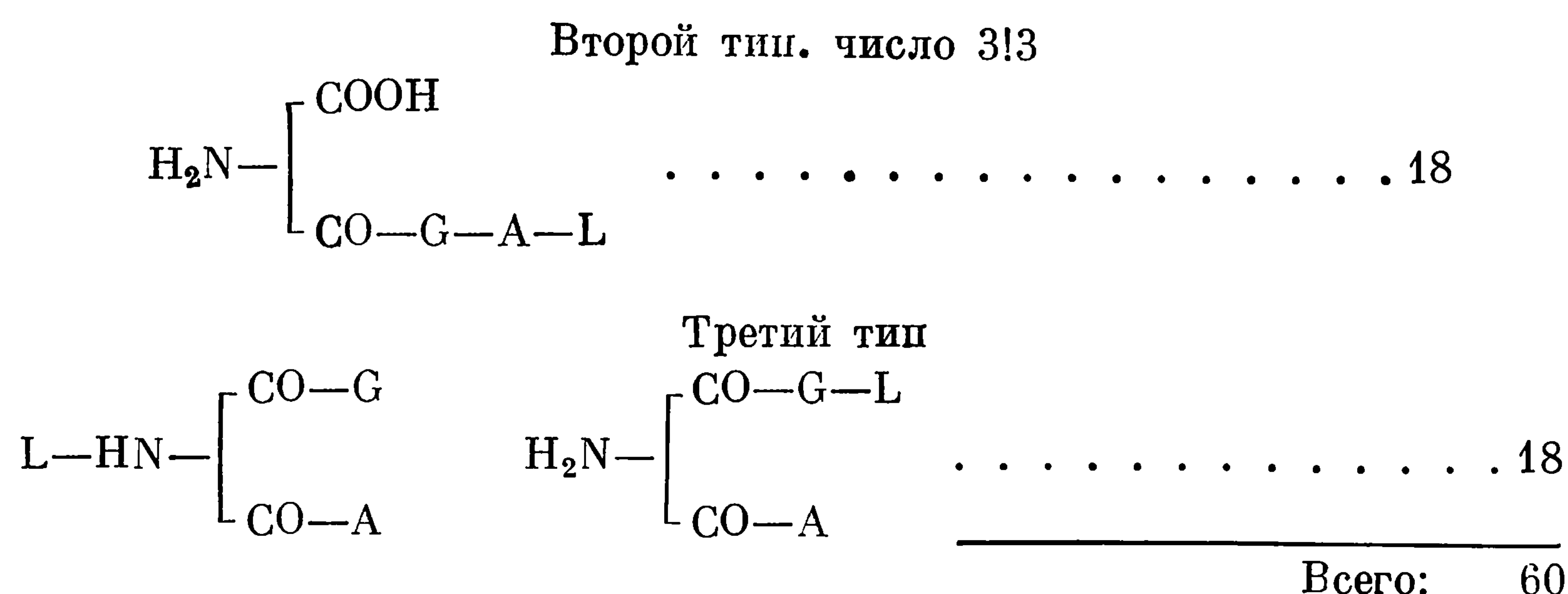
Итак, общее число изомеров 12.

Для тетрапептидов одной молекулы аспарагиновой кислоты и трех обычных аминокислот, например гликоколла (G), аланина (A), лейцина (L), число изомеров равно:

Первый тип. Число 4!



[7] *Fischer E., Königs E.*— Ber. chem. Ges., 1904, **37**, 4585; *Fischer, Knopp, Stahlschmidt.*— Ann., 1900, 365, 181; *Fischer, Fiedler.* Ann., 1901, **375**, 181.



При увеличении числа обычных аминокислот число изомеров следующее:

	Первого типа	Второго типа	Третьего типа	Всего	
для пентапептида	120	96	144	360	форм
для гексапептида	720	600	1 200	2 520	форм
для гептапептида	5040	4320	10 800	20 160	форм

Отсюда выводится общая формула для n аминокислот, из которых одна является аспарагиновой или глутаминовой кислотой:

Число изомеров

первого типа . . . . $n!$

второго типа . . . . $(n-1)!(n-1)$

третьего типа . . . . $\frac{(n-1)!\,(n^2-3n+2)}{2}$

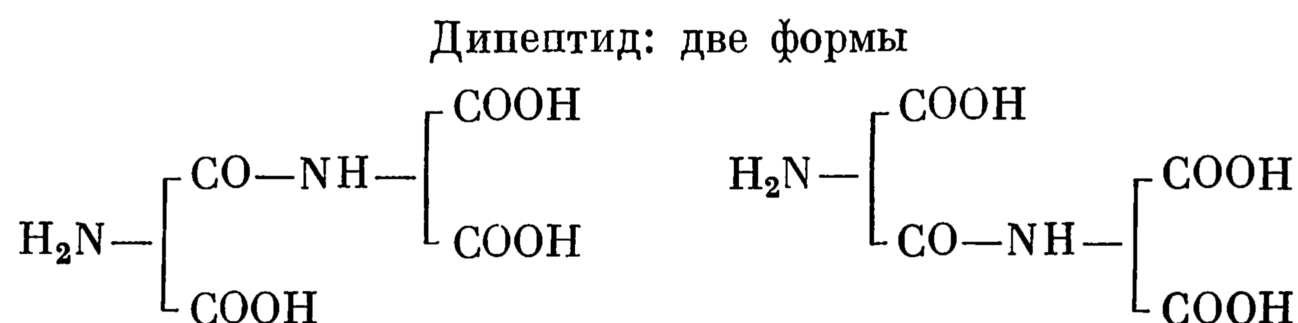
Отсюда общее число изомеров

$$\frac{(n+1)!}{2} \qquad (7)$$

При увеличении числа аспарагиновых или глутаминовых кислот необходимо различать случаи, когда в образовании пептидов принимает участие одна из двух или обе аминокислоты. Для первого случая достаточно рассмотреть лишь вариант с аспарагиновой кислотой.

Полипептид, состоящий только из аспарагиновых кислот

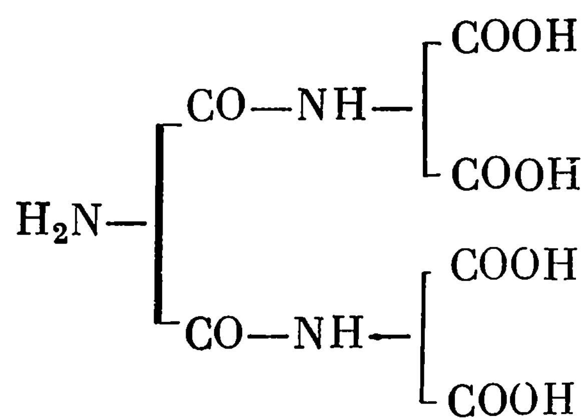
Дипептид: две формы

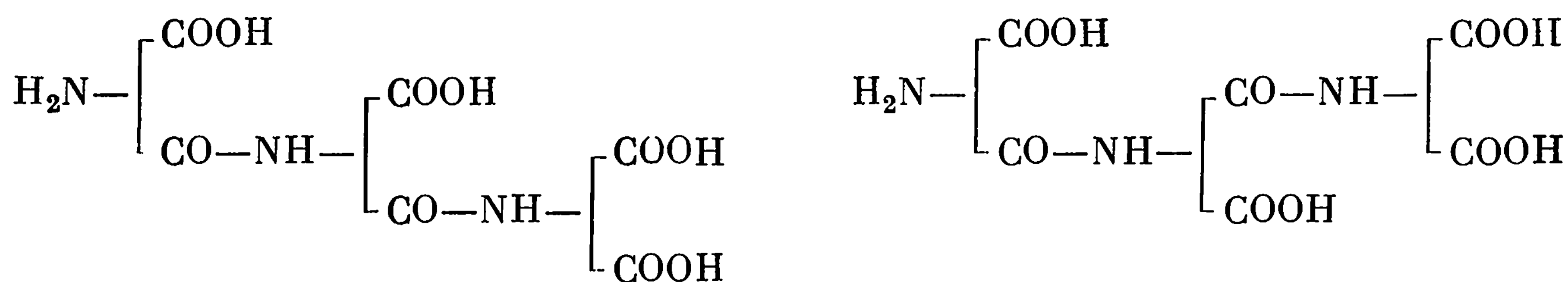


Трипептид: 5 форм

H_2N—[CO—NH—[CO—NH—[COOH, COOH], COOH], COOH]

H_2N—[CO—NH—[COOH, CO—NH—[COOH, COOH]], COOH]



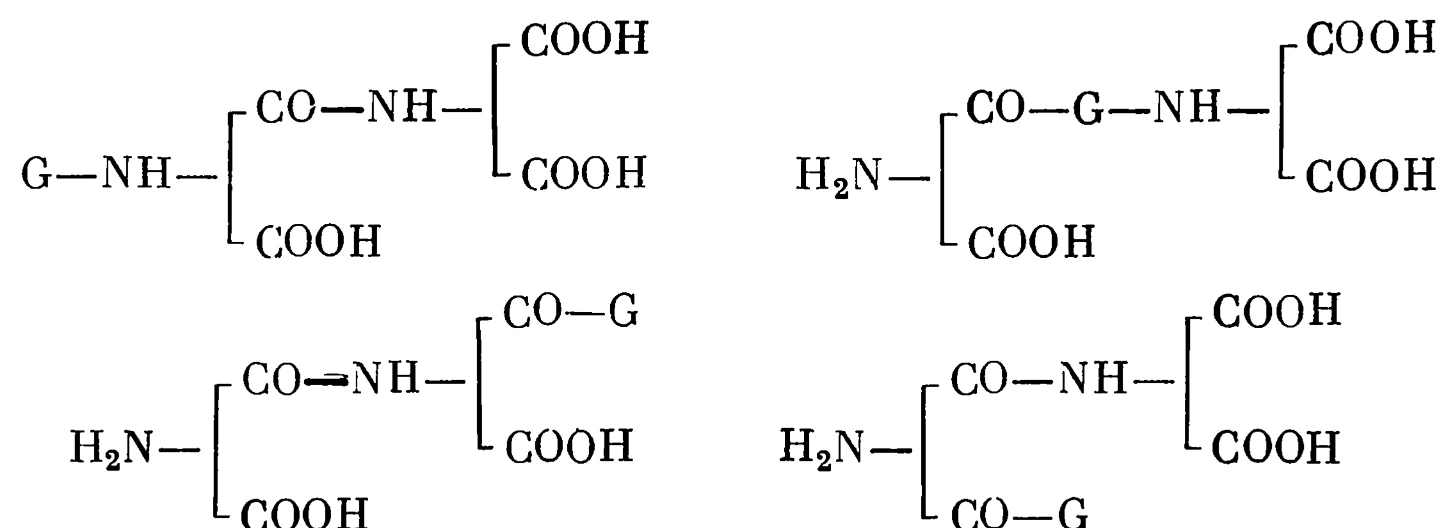


Тетрапептид: 14 форм

Смешанные пептиды аспарагиновой кислоты и обычных аминокислот, отличающихся друг от друга
Трипептид из 2 аспарагиновых кислот и 1 гликоколла (G)

$$2\cdot(3+2)=10 \text{ форм},$$

например:



n-Пептид из двух аспарагиновых кислот и n —2 обычных, отличающихся друг от друга аминокислот

$$\text{Число изомеров} = 2\cdot(3+2)(4+2)\ldots(n+2)=\frac{2\cdot(n+2)!}{4!}=\frac{(n+2)!}{2\cdot 3!}. \qquad (8)$$

Тетрапептид из трех аспарагиновых кислот и одной обычной аминокислоты

$$\text{Число изомеров} = 5\cdot(4+3)=35$$

n-Пептид из трех аспарагиновых кислот и n — 3 обычных, отличных друг от друга аминокислот

Число изомеров $= 5\,(4+3)(5+3)\ \ldots\ (n+3)$ или

$$\frac{5\cdot(n+3)!}{6!}=\frac{(n+3)!}{3!\cdot 4!}. \qquad (9)$$

Пентапептид из четырех аспарагиновых кислот и одной обычной аминокислоты

$$\text{Число изомеров} = 14\,(5+4).$$

n-Пептид из четырех аспарагиновых аминокислот и n —4 обычных аминокислот

$$\text{Число изомеров} = 14\,(5+4)(6+4)\ldots(n+4)=\frac{14\,(n+4)!}{8!}=\frac{(n+4)!}{4!\cdot 5!}. \qquad (10)$$

n-Пептид из *A* аспарагиновых аминокислот и (*n* — *A*) обычных, отличающихся друг от друга аминокислот

Из выведенных выше формул (7), (8), (9) и (10) для *n*-пептида, содержащего 1, 2, 3, 4 и более аспарагиновых кислот, можно получить общее уравнение

$$\frac{(n+A)!}{A!\cdot(A+1)!}\,. \tag{11}$$

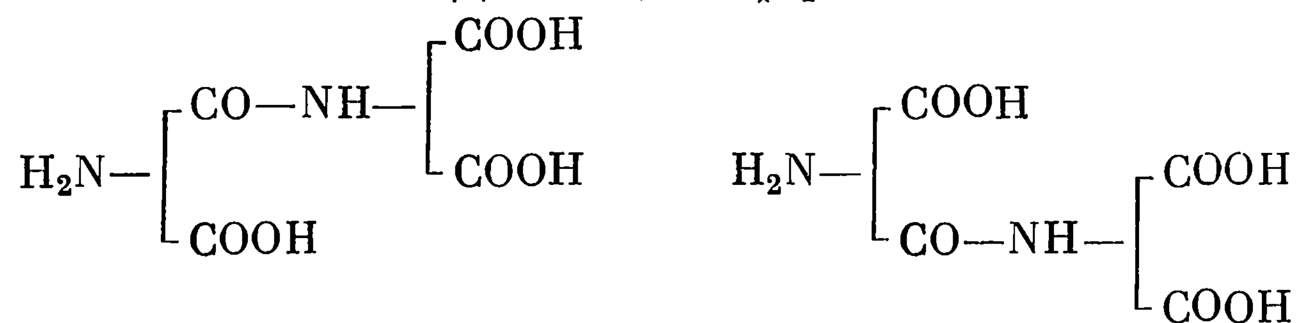
Это уравнение охватывает также пептиды, состоящие из одной аспарагиновой кислоты, в этом случае $n = A$, и уравнение принимает обычную форму

$$\frac{(2n)!}{n!\cdot(n+1)!}\,. \tag{12}$$

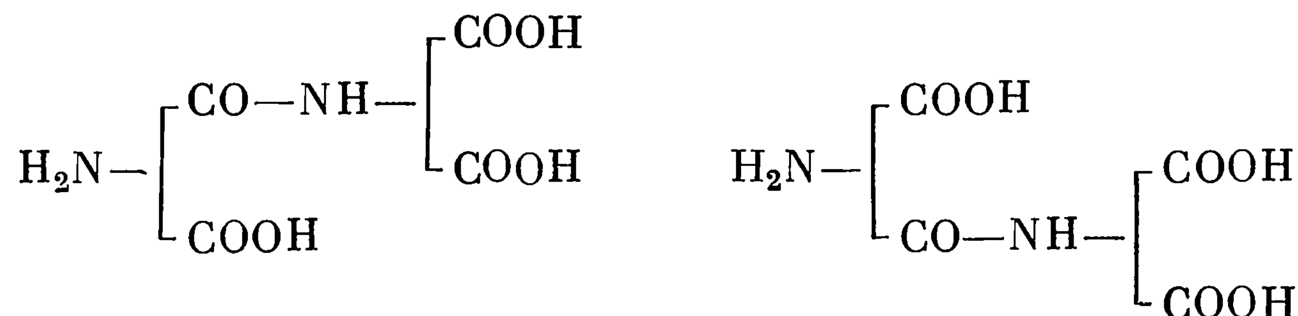
Оно, наконец, действительно для всех без исключения пептидов, которые содержат любое число аминодикарбоновых кислот и отличающихся друг от друга различных обычных аминокислот.

Полипептиды из аспарагиновой и глутаминовой кислот

Дипептид: 4 формы



Аспарагил-глутаминовая кислота



Глутаминил-аспарагиновая кислота
Трипептид из одной аспарагиновой, одной глутаминовой и одной обычной аминокислоты

Число изомеров $4\cdot(3+2) = 20$.

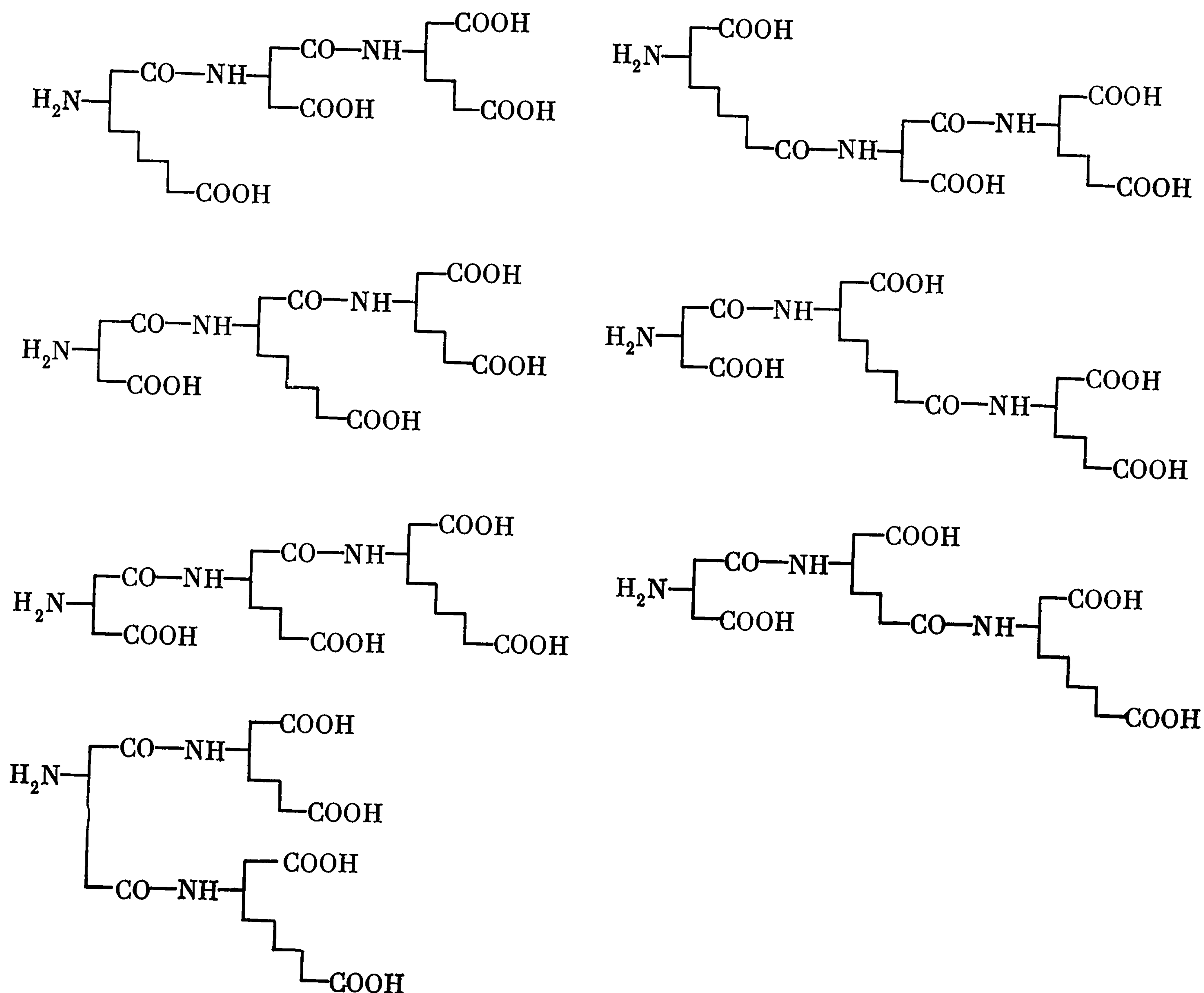
n-Пептид из одной аспарагиновой, одной глутаминовой и (*n* — 2) обычных, отличающихся друг от друга аминокислот

Число изомеров $4\cdot(3+2)\cdot(4+2)\cdots(n+2) = 4\cdot5\cdot6\ldots(n+2) = \frac{(n+2)!}{3!}$. (13)

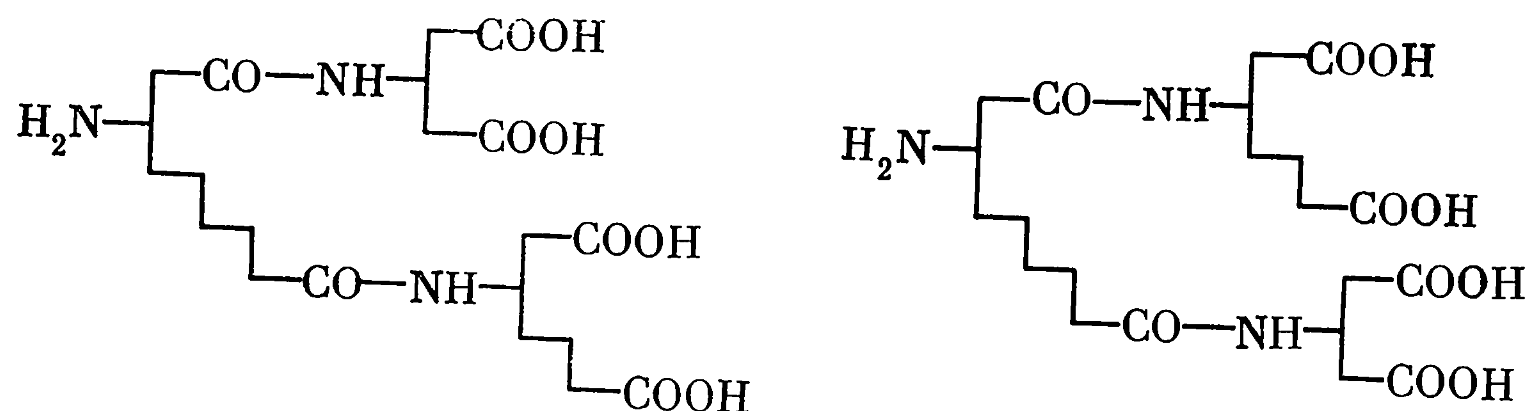
Хотя до сих пор только аспарагиновая и глутаминовая кислоты были найдены в природных белках, я считаю необходимым обсудить случай, когда встречаются более чем две аминодикарбоновые кислоты, что в равной мере относится к диаминомонокарбоновым кислотам, число которых больше.

Трипептид из трех различных аминодикарбоновых кислот типа аспарагиновой и глутаминовой кислот

Следующие семь форм были получены из вышеупомянутых первых форм дипептидов путем присоединения третьей аминодикарбоновой кислоты.



Тем же способом из трех других форм дипептидов можно получить по семь изомеров. К тому же теперь могут быть образованы еще две приведенные ниже формулы путем присоединения двух первых аминодикарбоновых кислот к обоим гидроксилам третьей:



число изомеров будет, таким образом, $4 \cdot 7 + 2 = 30 = \frac{(3+3)!}{4!}$

n-Пептид из трех различных аминодикарбоновых кислот и (n — 3) обычных аминокислот

$$\text{число изомеров } 30(4+3)(5+3)\ldots(n+3) = \frac{(n+3)!}{4!}. \quad (14)$$

Тетрапептид из четырех различных аминодикарбоновых кислот

$$\text{число изомеров } 30\cdot 10 + 6\cdot 6 = 336 = \frac{(4+4)!}{5!}. \quad (15)$$

n-Пептид из A различных аминодикарбоновых кислот и (n — A) обычных, отличающихся друг от друга аминокислот

$$\text{число изомеров } \frac{(n+A)!}{(A+1)!}. \quad (16)$$

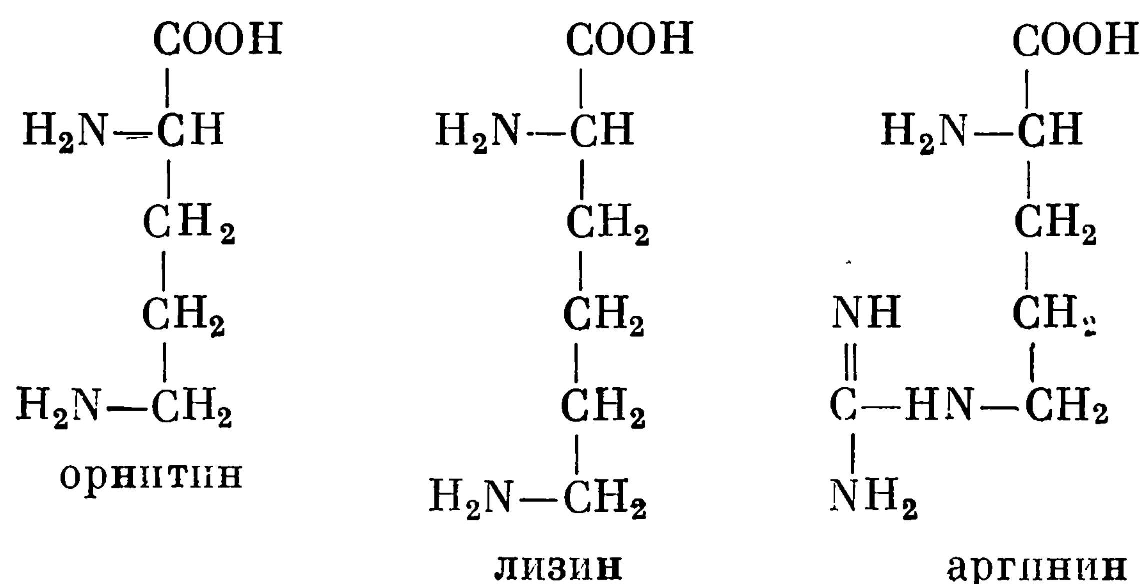
Эта формула — обобщение четырех предыдущих. Она включает также все пептиды, которые состоят только из аминодикарбоновых кислот. Она находится также в прямой связи с формулой (11) для пептидов с А одинаковыми аминодикарбоновыми кислотами, и из нее можно вывести формулу для n-пептида из А аминодикарбоновых кислот, из которых b и c одинаковых и (n — А) обычных аминокислот, из которых d и e одинаковых

$$\frac{(n+A!)}{b!\cdot c!\cdot d!\cdot e!\,(A+1)}. \quad (17)$$

Пептиды диаминокислот

В таких же, как аминодикарбоновые кислоты, отношениях находятся диаминокарбоновые кислоты, орнитин [3*], лизин, а также аргинин, для которого возможно, что гуанидогруппа образует пептидную связь точно так же, как аминогруппа.

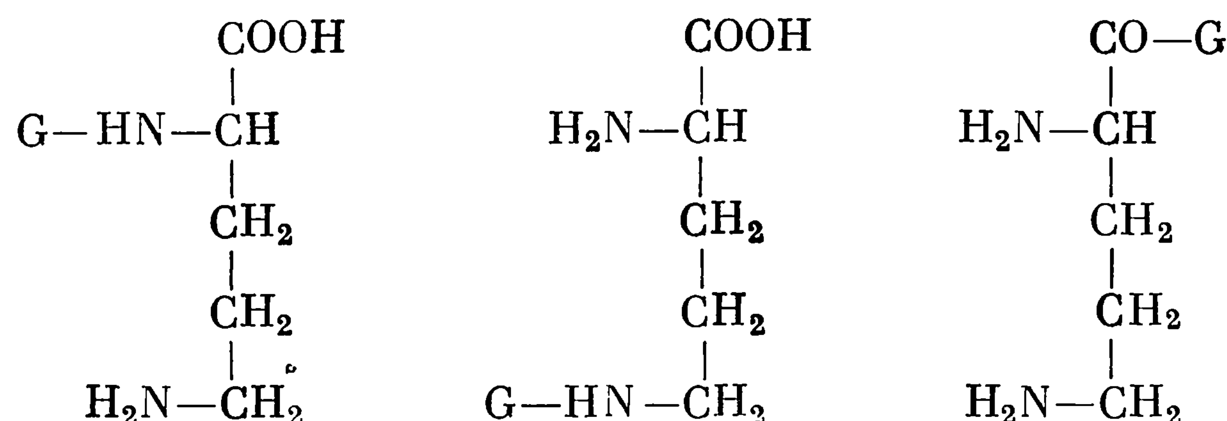
Из структурных формул трех веществ



следует, как и в ранее приведенном случае, что пептидная связь может об-

разоваться в трех различных положениях, либо по карбоксилу, либо по обеим аминогруппам или гуанидогруппе.

Как пример можно привести три дипептида орнитина и гликоколла (G).

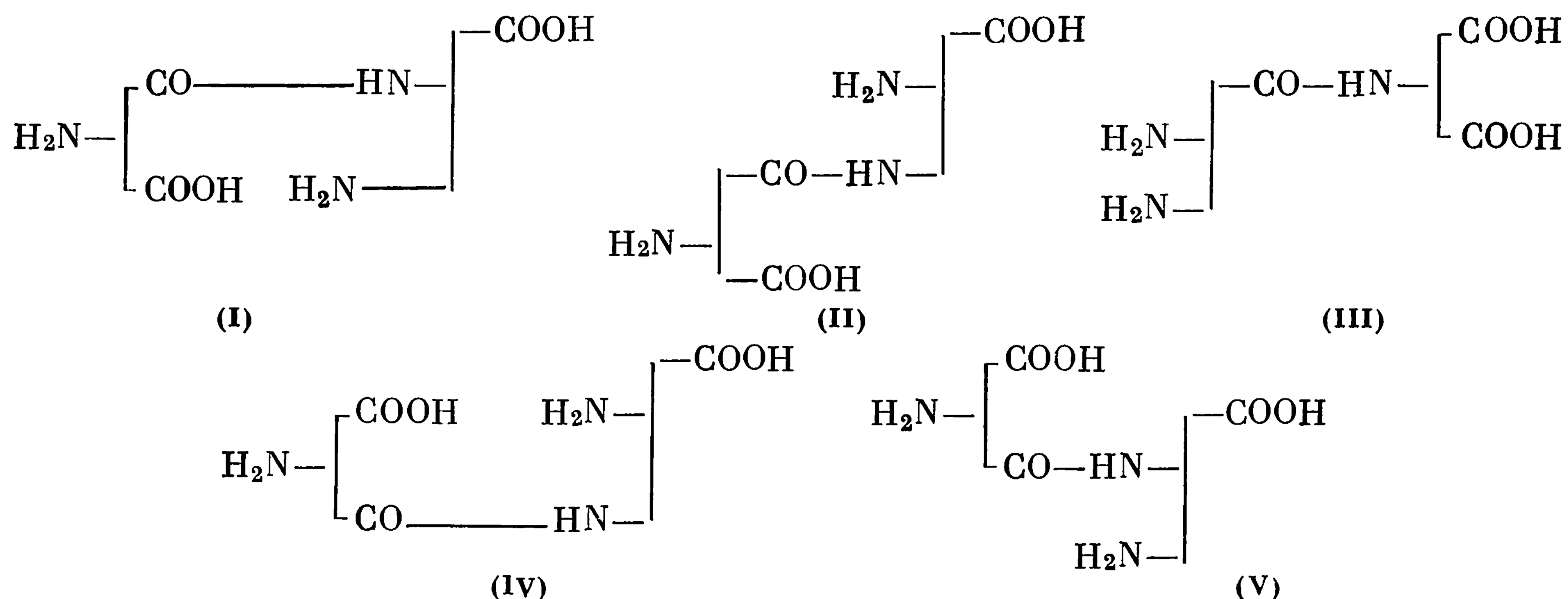


Вследствие этого для изомерии пептидов, которые образуют эти аминокислоты одни или в комбинации с обычными аминокислотами, имеют силу все формулы, которые ранее были выведены для аспарагиновой и глутаминовой кислот. Однако особый случай представляют собой пептиды диаминокислот и аминодикарбоновых кислот.

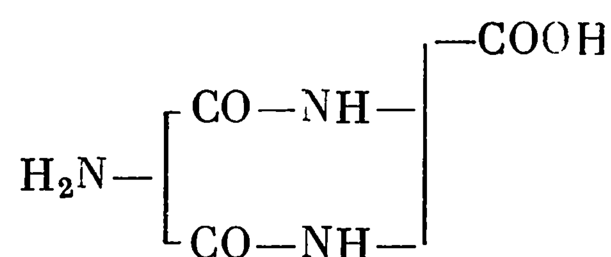
Пептиды диаминокислот и аминодикарбоновых кислот

Уже для дипептидов число изомеров равно 5, в то время как при комбинации двух различных диамино- или двух аминодикарбоновых кислот их может быть только четыре.

Как пример я избрал дипептид орнитина и аспарагиновой кислоты и воспользовался сокращенными структурными формулами.



При этом циклическое соединение



не принималось во внимание.

Добавив к этому одну обычную аминокислоту, например гликоколл, получим для каждого случая пять различных комбинаций.

Число изомеров будет, таким образом, $5 \cdot 5 = 25$.

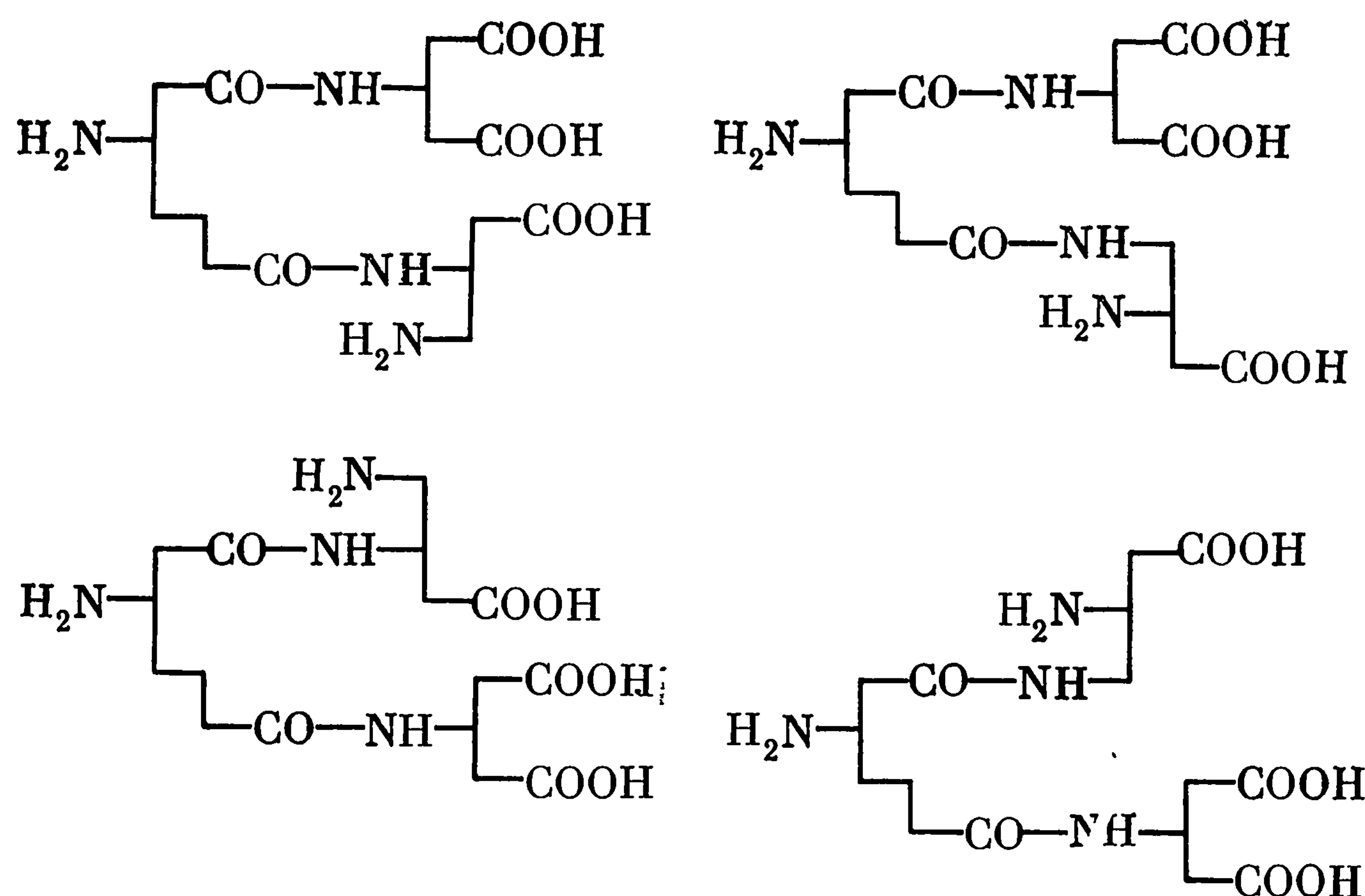
С каждой следующей обычной аминокислотой число изомеров будет увеличиваться в 6 раз, 7 раз и т. д.

Для n-пептида из одной диаминокислоты, одной аминодикарбоновой кислоты и (n-2) обычных, отличающихся друг от друга аминокислот число изомеров будет, таким образом,

$$5 \cdot 6 \cdot 7 \ldots (n+2) = \frac{5\,(n+2)!}{4}. \tag{18}$$

Трипептид из одной диаминокислоты и двух различных аминодикарбоновых кислот или из двух диаминокислот и одной аминодикарбоновой кислоты

С каждым из пяти изображенных выше дипептидов (I—V) вторая аминодикарбоновая кислота (или диаминокислота) может соединиться 8 различными способами. Отсюда еще 4 нижеследующие формы:



Итак, число изомеров $= 5 \cdot 8 + 4 = 44$.

В каждую из этих форм обычная аминокислота может включаться в 7 различных положениях. Для n-*пептида из двух различных аминодикарбоновых кислот, одной диаминокислоты (или наоборот) и* (n — 3) *обычных аминокислот* число изомеров

$$44 \cdot (4+3)\,(5+3) \ldots (n+3) = \frac{44 \cdot (n+3)!}{6!}. \tag{19}$$

Тетрапептид из аминодикарбоновых и диаминокислот

Здесь различаются два случая.

Для комбинаций из трех различных аминодикарбоновых кислот и одной диаминокислоты (или наоборот) число изомеров равно 558. Включение еще одной обычной аминокислоты приводит к формуле

$$\frac{588\cdot(n+4)!}{8!}\,. \qquad (20)$$

Для тетрапептида из двух различных аминодикарбоновых кислот и двух различных диаминокислот число изомеров равно 656, и для n-пептида, в который включаются далее (n — 4) обычных аминокислот, следует

$$\frac{656\cdot(n+4)!}{8!}\,. \qquad (21)$$

Пентапептиды из аминодикарбоновых и диаминокислот

Здесь также имеются два случая, когда дикарбоновые кислоты и диаминокислоты находятся в соотношении 1 : 4 или 2 : 3.

Мой ассистент, доктор Макс Бергман, который с большим старанием и мастерством принимал участие в данном исследовании, провел соответствующие расчеты и нашел

для соотношения 1 : 4 . . . . 9264 изомера
для соотношения 2 : 3 . . . . 12360 изомеров

Последняя величина дана для пентапептида, состоящего из молекул аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, лизина, орнитина и аргинина (по одной молекуле каждой аминокислоты), в то время как пентапептид из 5 обычных аминокислот существует только в 120 формах. Отсюда видно, как велико разнообразие полипептидов, имеющих в своем составе аминодикарбоновые кислоты и диаминокислоты.

Добавление к вышеупомянутым пентапептидам еще (n — 5) обычных аминокислот приводит к формулам

$$\frac{9264\cdot(n+5)!}{10!} \qquad (22)$$

и

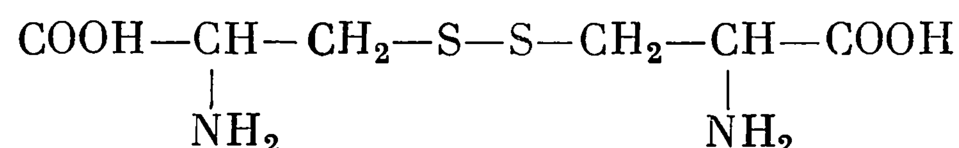
$$\frac{12360\cdot(n+5)!}{10!}\,. \qquad (23)$$

Все вышеприведенные числа изомеров для смешанных форм пептидов из аминодикарбоновых кислот и диаминокислот (т. е. 5, 44, 558, 656, 9264 и 12360) установлены эмпирически, и до сих пор не удается вывести никаких простых общих уравнений.

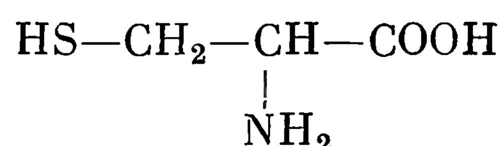
Из аминокислот с азотсодержащим кольцом у пролина как карбоксил, так и иминогруппа могут включаться в пептидную связь, это же можно допустить и для оксипролина. Обе аминокислоты в отношении числа изомеров пептидов находятся в одинаковом положении с обычными аминокислотами.

Для триптофана и гистидина известны только пептиды, цепь которых образована за счет карбоксилов и аминогрупп. Хотя NH-группы, находящиеся в кольце, также как будто способны к образованию пептидной связи, однако этого до сих пор не было обнаружено. При незначительной основности этих групп, пожалуй, должны изыскиваться новые методы для получения подобных пептидов. Исходя из этого мне кажется сомнительным, что в белках могут быть такие связи.

Наконец, особый случай составляет цистин

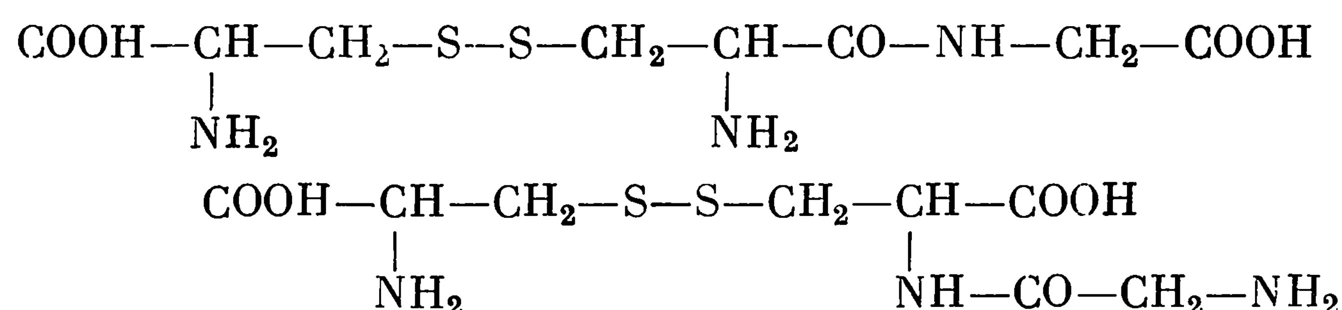


Он ли сам либо его гидропроизводное, цистеин,



содержатся в белках, до сих пор не смогли с точностью определить. Я считаю вероятными обе возможности. По способности к образованию пептидных связей цистеин сходен с обычными аминокислотами. Однако с цистином положение совершенно иное.

Вследствие симметричной конфигурации оба карбоксила и обе аминогруппы равноценны. Таким образом, присоединение обычной аминокислоты, например гликоколла, возможно только в двух положениях, и образовавшийся пептид будет иметь строение:



Однако благодаря включению гликоколла молекула становится несимметричной, и третья обычная аминокислота может присоединиться в пяти различных положениях.

Число изомеров для трипептида одного цистина и двух обычных аминокислот, таким образом, равно $2 \cdot 5 = 10$.

Отсюда следует для n-пептида из одного цистина и $(n-1)$ обычных, отличающихся друг от друга аминокислот:

$$\text{число изомеров } 2.5 \cdot 6 \ldots \cdot (n+2) = \frac{(n+2)!}{12}. \qquad (24)$$

При неполном гидролитическом расщеплении белков возможно образование ди- и трипептидов, для которых желательно знать возможное число изомеров. Поэтому я добавляю еще одно выражение, которое позволяет проводить их общие расчеты. Оно годится только для обычных аминокислот (моноаминомонокарбоновых кислот) и не учитывает таутомерию и оптическую изомерию.

Число д и п е п т и д о в, которые состоят из n обычных, отличающихся друг от друга аминокислот, равно

$$n(n-1). \qquad (25)$$

Число трипептидов

$$n(n-1)(n-2). \qquad (26)$$

Общая формула для исчисления a-пептидов, которые могут состоять из n обычных, отличающихся друг от друга аминокислот:

$$\frac{n!}{(n-a)!}\,. \qquad (27)$$

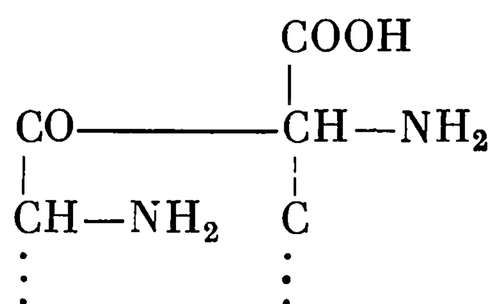
Например, число тетрапептидов, которые состоят из восьми обычных аминокислот

$$\frac{8!}{(8-4)!} = 1680.$$

Белки

Образование ди- и трипептидов при частичном гидролизе, а также другие наблюдения, такие, как биуретовая реакция, отношение к ферментам, доказывают, что в белках существуют амидные связи. Далее, относительная устойчивость белков к кислотам и щелочам показывает, что пептидные связи играют главную роль в их построении.

Конечно, имеются также и другие возможности, и я уже 10 лет назад[8] указывал, что в иных белках следует признать возможным присутствие пиперазиновых колец, а также простых и сложных эфирных групп, образованных за счет гидроксилов оксиаминокислот. Зато я считаю совершенно невероятным существование углерод-углеродных связей между различными аминокислотами, даже в форме α-кетокислот



которые принимал Г. Шифф для полиаспарагиновых кислот[9] и которые Ф. Гофмейстер[10] считал возможными для белков, но что находится в противоречии с их свойствами. Присутствующие в подобном случае α-аминокетогруппы должны проявлять большую устойчивость к щелочным окислителям, например раствору Фелинга, и должны, кроме того, находиться в близком соотношении с α-аминоуксусной кислотой, известной своей малой устойчивостью[11].

[8] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 607.
[9] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 2449; Ann., 1898, **303**, 183.
[10] Vortrag aus Naturforscherversammlung zu Karlsbad, 1902.
[11] *Gabriel S.*, *Posner Th.*— Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 1141.

Но даже если мы откажемся от всех усложнений в построении цепи, то и тогда (с одной пептидной связью) изомерия белков останется достаточно разнообразной. На это уже указывал Ф. Гофмейстер в упомянутом докладе, где он сравнивал белковую молекулу с мозаичной картиной из разноцветных камней различной формы, которая «обладает почти неисчерпаемым числом комбинаций». Уже давно высказанное предположение, что в протоплазме каждого вида различных растений и яиц животных содержится особый вид белковых тел, не ставит на пути химической науки никаких трудностей. Правда, Гофмейстер сделал предположение, что молекула белка состоит приблизительно из 125 ядер (аминокислот), именно столько аминокислот, он считал, содержится в гемоглобине.

Но, по моему мнению, методы, которые были использованы для определения величины молекулы гемоглобина, должны дать величины меньшие, чем принимали раньше. Несмотря на то что гемоглобин дает красивые кристаллы, гарантии, что исследованию подвергался химический индивид, мы не имеем, и, даже когда они будут получены, правильнее признать молекулярный вес 15 000—17 000 для некоторых гемоглобинов, но так как гематин, насколько мы знаем его структуру, может фиксировать на себе несколько глобиновых молекул, вероятно, проблема изомерии гемоглобина будет сведена к проблеме изомерии небольших молекул глобина [4*].

Я высказываюсь против мнения Гофмейстера, и многие физиологи согласны с тем, что белки с молекулярным весом 4000—5000 не редкость. Если считать, что средний молекулярный вес аминокислоты равен 142, тогда в состав таких белков должно входить приблизительно 30—40 аминокислот.

Далее, имеются биологически важные белки, которые также образуют кристаллы и которые содержат почти все известные аминокислоты, и такие белки, как протамины, которые, кажется, имеют первоначальный состав очень простой, но которые все же в результате открытия в их составе моноаминокислот все более и более приближаются к классам белков более сложного строения.

Необходимо также не забывать, что неуверенность в индивидуальности исследуемых препаратов ставит под сомнение также все выводы о составе молекул. Все-таки я считаю вероятным, что типичные белки содержат большинство известных аминокислот. Поэтому для вычисления случаев изомерии я избрал такую белковую молекулу, которая состоит из 30 аминокислот, из которых 18 отличаются друг от друга. Если принять, что 2, затем 3 и 3, далее 4 и, наконец, 5 аминокислот в составе такого белка одинаковы, то число изомеров в соответствии с формулой (3) будет равно $\frac{30!}{2!\cdot 3!\cdot 3!\cdot 4!\cdot 5!} = \frac{2{,}653\cdot 10^{32}}{207360} = 1{,}28\cdot 10^{27}$ (округленно), т. е. более чем тысяча квадрильонов. При этом таутомерия пептидной группы не принималась во внимание. Далее, принято, что цепь аминокислот построена только простым путем и выглядит как состоящая из одних моноаминомонокарбоновых кислот.

Число изомеров будет увеличиваться чрезвычайно, если принять во внимание различные формы связи аминодикарбоновых и диаминокислот, кото-

рые могут встречаться в белках. Имеются ли такие формы в белках фактически, до сих пор обсуждалось мало. О связях аминодикарбоновых кислот в белках практически почти ничего не известно. Мы знаем только, что при их избытке карбоксилы в белках нейтрализуются амидоподобно связанным аммиаком или соответствующим количеством диаминокислот.

Несколько лучше изучены диаминокислоты. Уже 10 лет назад З. Скрауп и Ф. Хёрнес [12] показали, что из казеина и клея при обработке азотной кислотой может быть выделен аргинин, тогда как лизин разрушается.

Действие азотной кислоты подробно изучено Д. Д. Ван Слайком [13], который разработал метод распознавания интактных аминогрупп в присутствии других азотсодержащих группировок; при этом методе в определенных условиях только свободные аминогруппы выделяют азот, в то время как азот, связанный в кольцах (пиперидин и пиперазин, имидазолированный), или азот гуанидиновых и пептидных групп (за исключением глицилглицина) остаются непреобразованными [14].

Из наблюдений Скраупа можно сделать вывод, что аминогруппа лизина в казеине и клее остается свободной. Для протаминов Коссель сделал вывод, что гуанидогруппа аргинина остается неамидированной. Было бы привлекательно обобщить этот вывод и сделать подобное заключение для всех форм соединений, включающих диаминокислоты.

Я отдаю себе отчет, что рассмотрение вышеизложенных вопросов не приводит ни к какому фактическому расширению нашего знания. Но оно не бесполезно и удовлетворяет хотя бы тем, что необычайная картина возможностей, которые открывает синтез и предлагает мир живого, дана в количественном изображении.

---

[12] Monatsh. Chem., 1906, **27**, 631, 653; 1907, **28**, 447.
[13] Ber. chem. Ges., 1910, **43**, 3170.
[14] *Fischer E.*, *Koelker.*— Ann., 1905, **340**, 177.

О РАСЩЕПЛЕНИИ НЕКОТОРЫХ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ НА ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ*

Если при гидролитическом расщеплении белковых веществ, как правило, образуются оптически активные аминокислоты, то искусственно полученные продукты, как известно, бывают рацемическими. Ясно поэтому, что полный синтез природных соединений будет достигнут лишь тогда, когда мы научимся расщеплять рацемические вещества на оптически активные компоненты. До сих пор это удалось лишь в немногих случаях. Легче всего оказалось получить оптически активный аспарагин; в этом случае продукт синтеза распадается при простой кристаллизации из воды, а гемиэдрические кристаллы достаточно велики, чтобы их можно было отделить чисто механически. Также непрямым был синтез обеих активных аспарагиновых кислот. На возможность подобного расщепления путем простой кристаллизации для рацемической глутаминовой кислоты, указывали Меноцци и Аппиани [1]. Они, однако, отмечали, что количество гемиэдрических кристаллов было небольшим, и потому разделение представляло некоторые трудности. Мой опыт заставляет меня сомневаться в том, что подобным образом можно получить сколько-нибудь значительные количества обеих активных глутаминовых кислот. Было бы поэтому желательно, чтобы Меноцци и Аппиани привели более точные данные о своих опытах, чтобы можно было понять, идет ли в данном случае речь о практически осуществимом методе.

Были предприняты многочисленные попытки превратить рацемические аминокислоты в оптически активные путем частичного разложения. Так, по данным Шульце и Босхарда [2], из рацемического лейцина и рацемической глутаминовой кислоты под действием Penicillium glaucum были получены до тех пор неизвестные оптические антиподы активных кислот, образующихся из белка. В этих опытах разложение было доведено до такой стадии, что оставшуюся активной часть удалось потом выделить в чистом виде. Аналогичным образом Энгель [3] получил оптический антипод обычной аспарагиновой кислоты из рацемического вещества. Правда, в его сообщении отсутствуют данные об использованном грибке и нет указаний на то, что было проведено количественное оптическое исследование полученного продукта.

Плодотворный метод расщепления рацемических веществ путем соединения их с другими оптически активными веществами до сих пор с успехом не применялся. Для простых аминокислот это легко объяснить слабовыраженным сродством к основаниям и кислотам, что сильно затрудняет соеди-

---

[1] Gazz. chim., **24**, (1), 378; 1894, 383.
[2] Z. physiol. Chem., 1886, **10**, 138.
[3] Bull. soc. chim., 152, **50**.

нение с алкалоидами или с активными кислотами. В случае аминодикарбоновых кислот, таких, например, как аспарагиновая и глутаминовая, могут быть получены соли с обычно применяемыми оптически активными основаниями, и в литературе имеется указание на опыты по проведению подобного расщепления, которые, однако, не дали результатов [4]. До сих пор не был проведен полноценный синтез обычной активной глутаминовой кислоты и природного лейцина.

Аланин, который до сих пор лишь один раз был получен в качестве продукта расщепления белкового вещества, тоже пока неизвестен нам в оптически активной форме. В случае тирозина, принадлежащего к самым старым аминокислотам, синтез пока доведен до получения рацемического соединения, и само существование *d*-соединения, являющегося оптическим антиподом обычного тирозина, остается под сомнением, поскольку частичное сбраживание рацемического вещества не производилось и правовращающий тирозин лишь один раз был обнаружен Э. Липманом [5] в побегах сахарной свеклы и не был подробно изучен.

Исходя из того интереса, какой представляют для физиологов упомянутые выше оптически активные аминокислоты, я считаю весьма желательным их химическое получение из синтетических рацемических соединений. Средством такого получения оказались их бензоильные производные. Последние являются более сильными кислотами, нежели исходные аминосоединения, и поэтому образуют с алкалоидами прочные соли. Кроме того, они в большинстве своем хуже растворяются в воде и потому их легче выделить; введением бензоила повышается также способность к кристаллизации. И наконец, бензоильные соединения могут быть снова превращены в исходные аминосоединения. Все это вместе позволяет добиться разложения рацемического аланина, а также аспарагиновой и глутаминовой кислот на оптически активные компоненты.

В качестве активных оснований особенно пригодными оказались опять-таки стрихнин и бруцин, использованные мной для той же цели при работе с сахарами.

Таким образом, достаточно было двукратной кристаллизации бруциновой соли из воды, чтобы выделить из рацемического бензоилаланина в чистом виде его активную форму, которую я назвал *l*-бензоилаланином. Соответствующее *d*-соединение было получено в чистом виде из маточного раствора с помощью стрихниновой соли. Из обоих бензоильных соединений путем расщепления соляной кислотой можно было затем выделить оба активных аланина. В солянокислом растворе они обладали довольно значительным вращением, свободные же аминокислоты имели, напротив, столь слабо выраженную вращающую способность, что в разбавленных растворах ее легко можно было не заметить. Возможно, именно поэтому оптически активный аланин часто ускользал от наблюдения. Так, я не сомневаюсь в том, что уже предпринимались попытки подвергнуть легкодоступный рацемиче-

---

[4] Например, для глутаминовой кислоты.— Gazz. chim., 378, 24 (1).
[5] Ber. chem. Ges., **17**, 2839.

ский аланин расщеплению путем грибкового брожения, что действительно представляется мне, как это я покажу далее, вполне осуществимым. Я предполагаю также, что тот аланин, который Вейль [6] получил из шелка путем кипячения с разбавленной серной кислотой, хотя и кажется неактивным, на самом деле представляет собой одну из двух оптически активных модификаций. Я надеюсь провести экспериментальную проверку этого предположения.

Рацемическая бензоиласпарагиновая кислота может быть полностью разделена на компоненты с помощью одного бруцина, так как у одной формы нейтральная соль, а у другой — кислая плохо растворимы. Из бензоильного соединения обе активные аспарагиновые кислоты могут быть получены в чистом виде путем кипячения с соляной кислотой.

В случае рацемической бензоилглутаминовой кислоты ни кислая, ни нейтральная бруциновая соль, несмотря на хорошо выраженную способность к кристаллизации, не годятся для расщепления. С нейтральной стрихниновой солью это, напротив, удается. Таким способом можно получить в чистом виде бензоил-*l*-глутаминовую кислоту, а затем *l*-глутаминовую. Бензоил-*d*-глутаминовую кислоту можно в почти чистом виде выделить из маточного раствора, так как ее легко отделить от присутствующего в нем одновременно рацемического соединения, благодаря лучшей растворимости в воде и менее выраженной наклонности к кристаллизации. При ее расщеплении можно получить природную *d*-глутаминовую кислоту, которую легко подвергнуть полной очистке путем перекристаллизации из крепкой соляной кислоты; так, оказывается возможным полный синтез этой аминокислоты.

Для этих опытов мне были необходимы большие количества бензоиламинокислот, которые вовсе не так легкодоступны, а соответствующие производные аспарагиновой и глутаминовой кислот еще не были даже известны. Причиной было несовершенство методов, до сих пор применявшихся для бензоилирования аминокислот. Известный метод Шоттена-Баумана, который был впервые применен для этого класса соединений Баумом, в случае гликоколла давал еще удовлетворительные результаты; однако уже для аланина выход оставлял желать лучшего, а в опытах с аспарагиновой и глутаминовой кислотами при обработке бензоилхлоридом в водном растворе в отсутствие или в присутствии щелочей, пиридина или аналогичных оснований образовывались лишь очень малые количества бензоильных соединений.

Результаты были, однако, отличные, если, работая с водным раствором в присутствии большого количества бикарбоната натрия, использовали большой избыток бензоилхлорида. Этот метод оправдал себя также в применении к аланину, лейцину и тирозину [7]. Поэтому мне представляется, что он

[6] Ber. chem. Ges., 21, 1530.

[7] В данном сообщении мы не будем больше упоминать о производных лейцина и тирозина, которые опишем более подробно впоследствии. Первым был получен из имеющегося в продаже лейцина монобензоиллейцин; он кристаллизуется из смеси эфира и лигроина в виде хорошо сформированных призм с температурой плавления 126—128°. Активный тирозин давал, напротив, дибензоильное производное, которое кристаллизуется в виде бесцветных игл с температурой плавления 210—211°.

должен получить более общее распространение и принести большую пользу при поисках новых аминокислот.

Я с удовольствием отметил, что в учебнике Мейера-Якобсона (т. II, с. 546) на основании личного сообщения Бамбергера рекомендуется для бензоилирования чувствительных к щелочам веществ применять бикарбонат натрия. Легко понять, что здесь, когда речь идет о продуктах, устойчивых к щелочам, имеет место совершенно иное, как мне представляется, специфическое влияние бикарбоната.

Расщепление рацемического бензоилаланина

Для приготовления бензоилаланина был сначала применен метод Баума [8] — встряхивание слабощелочного раствора аланина с бензоилхлоридом. Однако, так как выход сильно колебался и всегда значительно отставал от теоретического (максимальный выход составлял 70% теоретического, а в некоторых случаях достигал лишь 30%), щелочь была затем заменена бикарбонатом натрия, что позволило достичь хороших результатов.

3 г аланина растворяли в 30 мл воды, затем добавляли 22 г измельченного в порошок бикарбоната и небольшими порциями 14,5 г бензоилхлорида (3 М) и интенсивно встряхивали при комнатной температуре. Примерно через час бензоилхлорид исчезал, а когда отфильтрованную жидкость насыщали соляной кислотой, выпадал густой кашицеобразный кристаллический осадок, который состоял из бензойной кислоты и бензоилаланина. После длительного стояния осадок отфильтровывали, промывали, высушивали и кипятили с лигроином для удаления бензойной кислоты. Выход неочищенного бензоилаланина составил 6 г, тогда как по расчету он должен быть 6,15 г. Однократная перекристаллизация из горячей воды давала 4,5 г чистого препарата. Точка плавления оказалась, как и приведено у Баума, 162—163° (с поправкой 165—166°). Опыт столь же хорошо удается и в большем масштабе.

l-Бензоилаланин

Для получения левовращающего бензоилаланина особенно пригодна, как уже упоминалось, бруциновая соль. Чтобы ее получить, растворяют 65 г рацемического продукта со 157 г содержащего кристаллическую воду бруцина в 240 мл горячей воды. После охлаждения в течение 15 ч при 0° выпадает бруциновая соль в виде плотного осадка, состоящего из плоских призм или табличек, группирующихся в розетки. Этот осадок подвергают для очистки двукратной перекристаллизации из воды (по 100 мл) и каждый раз фильтруют лишь после 12-часового стояния в холодильнике. Выход составляет 84 г сухой соли, тогда как по расчету должно быть 99 г; полученный продукт состоит из табличек длиной 1 см, заостренных на конце, которые

---

[8] Z. physiol. Chem. 9, 465.

в большинстве своем группируются в виде розеток или шаров. Анализу продукт не подвергался.

Чтобы снова получить бензоилаланин, растворяют 20 г соли в 60 мл горячей воды, добавляют 35 мл нормальной калийной щелочи, причем сразу же выпадает бруцин, охлаждают до 0° и отфильтровывают с насосом. К маточному раствору добавляют 35 мл нормальной соляной кислоты, выпаривают при пониженном давлении при 40—50° и охлаждают. При этом активный бензоилаланин выпадает сначала в виде маслянистого осадка, который, однако, сразу же кристаллизуется и затвердевает. 20 г бруциновой соли дают 4,8 г такого продукта. Путем однократной перекристаллизации из пятикратного количества горячей воды получают продукт в чистом виде. Он кристаллизуется из воды в виде красивых блестящих пластинок, которые нередко имеют форму «домиков». Они плавятся при 147—148° (с поправкой 150—151°), т. е. при температуре значительно ниже точки плавления неактивного аланина, который, следовательно, представляет собой истинно рацемическое соединение. Высушенное на воздухе вещество при 100° больше не теряет в весе.

0,2018 г вещества: 0,4592 г CO_2; 0,1031 г H_2O.
$C_{10}H_{11}NO_3$. Вычислено: C 62,18; H 5,7.
Найдено: C 62,06; H 5,68.

Вещество растворяется при 20° в 85 частях воды (для получения раствора тонко измельченное вещество встряхивают в течение 6 ч с водой). Раствор, содержащий 0,99%, вращает влево натриевый свет на 0,13° (при 20° в кювете в 4 дм), таким образом, $[\alpha]_D^{20} = -3{,}3°$.

Из-за низкой растворимости кислоты для точных оптических измерений используют щелочной раствор.

1,5 г вещества растворяют в 7,8 мл нормальной KOH (по расчету 7,77 мл) и около 5,7 мл воды. Общий вес жидкости составляет 15,145 г, удельный вес — 1,0427; процентное содержание бензоилаланина — 9,904, а вращение влево (при 20° в кювете в 2 дм, натриевый свет —7,7°). Следовательно, *l*-бензоилаланин в водно-щелочном растворе имеет удельное вращение $[\alpha]_D^{20} = -37{,}3°$.

Чтобы проверить, свободен ли полностью исследуемый бензоилаланин от рацемического соединения, производили перекристаллизацию из воды другой навески бруциновой соли. Выделенный при этом бензоилаланин имел указанную выше точку плавления, а оптические измерения показали для щелочного раствора $[\alpha]_D^{20} = -37{,}4°$.

Бензоилаланин сходен с гиппуровой кислотой. Из его солей особенно интересными свойствами обладает серебряная соль. Если на нейтральный раствор бензоилаланинаммиака воздействовать нитратом серебра, эта соль выпадает в виде кристаллического осадка; ее можно получить также при кипячении кислоты с окисью серебра в водном растворе. Она очень плохо растворима даже в горячей воде и при длительном стоянии на свету медленно темнеет.

l-Аланин

Гидролитическое расщепление бензоилаланина под действием кислоты происходит очень медленно. Когда 5 г этого вещества в течение 5 ч кипятили при 100° с 25 мл 20%-ной соляной кислоты, реакция не доходила до конца. При охлаждении выпадал обильный кашицеобразный осадок бензойной кислоты, который удаляли эфиром. При этом в эфир переходит и неизмененный бензоилаланин; его легко выделить, выпарив эфир и подвергнув осадок кипячению с лигроином, в котором бензойная кислота растворяется. Количество полученного при этом бензоилаланина составило 1 г. Солянокислый раствор после обработки эфиром содержит *l*-аланин, хлоргидрат которого остается после выпаривания в виде бесцветной кристаллической массы. Для полной очистки последнюю растворяют в небольшом количестве теплого абсолютного спирта, а затем снова осаждают добавлением нескольких капель спиртового раствора соляной кислоты при постепенном добавлении эфира. Осадок выпадает при этом в виде очень тонких бесцветных игл, его высушивают в вакууме, после чего он при 100° больше не теряет в весе; количество хлора в его составе соответствует формуле $C_3H_7NO_2$—HCl

0,2343 г вещества: 0,2655 г AgCl.
$C_3H_7NO_2$—HCl. Вычислено: Cl 28,29.
Найдено: Cl 28,03.

Соль хорошо растворима в воде и вращает поляризованный свет влево. При применении 1,0248 г вещества общий вес раствора — 11,0198 г, удельный вес — 1,0278, процентное содержание хлоргидрата аланина — 9,2996, а вращение при 20°, в кювете в 2 дм (натриевый свет) 1,85° влево. Из этого определяется по расчету удельное вращение $[\alpha]_D^{20} = -9{,}68°$.

Для получения свободной аминокислоты не рекомендуется прибегать к разложению хлоргидрата окисью серебра. Лучшие результаты дают окись или гидроокись свинца. Для этой цели хлоргидрат растворяют в 30 частях воды и кипятят 15 мин с избытком окиси свинца, которую получают, вливая раствор ацетата свинца в теплый баритовый раствор; к концу кипячения проба фильтрата почти не дает реакции на хлор. Затем из отфильтрованного раствора удаляют свинец, воздействуя сероводородом и выпаривают раствор, причем *l*-аланин остается в виде почти бесцветной кристаллической массы. Выход при расчете из хлоргидрата оказывается почти количественным. Для полной очистки препарат растворяют в пятикратном количестве воды и вливают этот раствор в горячий спирт до начала кристаллизации. При охлаждении *l*-аланин выпадает в виде бесцветных палочек или тонких призм, которые после высушивания в эксикаторе не содержат воды и дают при анализе следующие величины:

0,1796 г вещества: 0,2658 г CO_2; 0,1252 г H_2O
$C_3H_7NO_2$. Вычислено: C 40,45; H 7,86
Найдено: C 40,33; H 7,75

При быстром нагревании в капиллярной пробирке *l*-аланин разлагается при температуре 297° с интенсивным выделением газа и, следовательно, в этом отношении существенно не отличается от рацемического соединения, которое разлагалось при 293° (по тому же термометру). Он легко растворяется в горячей воде и при средних концентрациях кристаллизуется из нее на холоду. Он растворяет при кипячении осадок окиси меди, причем возникает голубое окрашивание.

Вращающая способность *l*-аланина очень мала. Водный раствор, содержащий 8,8% аланина, в кювете в 1 дм дает вращение на 0,21° влево (натриевая лампа). При использовании фиолетового света тот же раствор вращает влево на 0,44°.

Под действием бензоилхлорида в присутствии бикарбоната натрия *l*-аланин снова превращается в *l*-бензоилаланин, чистоту которого можно проконтролировать, определяя удельное вращение в щелочном растворе (36,8°).

d-Бензоилаланин

Это вещество находится в маточном растворе, из которого произведено осаждение *l*-бензоилаланина в виде бруциновой соли. Для его получения первый маточный раствор, образовавшийся в описанном выше опыте из 65 г рацемического бензоилаланина, разбавляют двойным объемом воды, затем для осаждения бруцина добавляют 250 мл нормальной KOH, охлаждают, фильтруют и подкисляют 250 мл нормальной соляной кислоты. Из прозрачной жидкости в течение 15 ч выпадает 9 г крупных желтоватых призм, которые состоят в основном из рацемического бензоилаланина. При последующем выпаривании маточного раствора в вакууме образуется еще 18 г кристаллического продукта, который состоит, как показывает оптическое исследование его пробы, из 90% *d*-бензоилаланина и 10% рацемического соединения. При перекристаллизации из воды примесь последнего удаляется неполностью, так как рацемат хуже растворим, чем активная форма. Достичь цели удается легче, получая стрихниновую соль.

Для этого 13,3 г упомянутого продукта и 23 г стрихнина растворяют в 300 мл горячей воды. При стоянии в течение нескольких часов на холоду выпадают красивые массивные кристаллы в виде табличек или плоских призм, часто напоминающих почтовые конверты. Эти кристаллы подвергают четырехкратной перекристаллизации из 300 мл воды. Окончательный выход составляет 20,5 г. Чистая соль выпадает из концентрированного раствора в виде крупных пластин, срастающихся в большие агрегаты. Из разбавленного раствора при стоянии в течение нескольких дней выпадают кристаллы в виде блестящих, хорошо сформированных толстых пластинок или призм.

Для превращения в *d*-бензоилаланин 20 г этой соли растворяют в 600 мл воды и подвергают разложению воздействием 40 мл нормального раствора калиевой щелочи, охлаждают, фильтруют и добавляют к маточному раствору 40 мл нормальной соляной кислоты. После повышения концентрации жидкости в вакууме из нее при охлаждении выпадает чистый *d*-бензоилала-

нин. Выход составляет 5,2 г. Сравнительно большие потери обусловлены главным образом частой перекристаллизацией стрихниновой соли.

Полученное вещество плавится, так же как и *l*-соединение, при 147—148° (с поправкой 150—151°); оптические измерения дают следующие результаты: раствор весом 11,199 г, который содержит 1,0312 г вещества на 1 моль КОН и имеет удельный вес 1,0397, вращает на 7,11° вправо (натриевый свет, кювета в 2 дм, 20°). На основании расчета $[\alpha]_D^{20} = +37,13°$, тогда как для *l*-бензоилаланина при тех же условиях эта величина составляла —37,4°.

d-Аланин

Это соединение было получено путем расщепления бензоильного производного точно так же, как и в случае *l*-соединения. Оптическое определение, проведенное с хлоргидратом, дало следующий результат: раствор весом 7,4963 г, который содержал 0,644 г хлоргидрата (после высушивания при 100°) и имел удельный вес 1,0242, вращал на 0,84° вправо (натриевая лампа, 20°, кювета в 1 дм). Следовательно, $[\alpha]_D^{20} = +9,55°$, тогда как для *l*-соединения эта величина была равна —9,68°.

Как солянокислая соль, так и свободная аминокислота, если не считать оптических свойств, совершенно аналогичны *l*-соединениям.

Попытка расщепления *dl*-аланина с помощью плесневого гриба

Penicillium glaucum плохо растет на среде, к которой добавлен 2%-ный раствор аланина. Несколько лучше на этой среде растет Aspergillus niger, и при этом происходит частичное сбраживание, как показывает следующее наблюдение.

1 г *dl*-аланина растворяют в 50 мл воды, добавляют 1 мл солевого раствора, содержащего на 100 мл 0,1 г фосфата калия и 0,02 г сульфата магния. Простерилизованный раствор засевают спорами Aspergillus niger и оставляют в термостате при 33°; уже на следующий день появляется мицелий. Через 15 дней происходит интенсивный рост гриба с образованием конидий. Жидкость, которая к этому времени становится коричневатой, фильтруют, обесцвечивают с помощью животного угля и выпаривают. Осадок составляет 0,9 г. Таким образом, брожению подвергается лишь небольшая часть аланина. После растворения этого продукта в 4 мл воды, содержащей взятую по расчету соляную кислоту, отмечено вращение влево на 0,15° (кювета в 1 дм). Ясно, что часть *d*-аланина уничтожена грибом, однако расщепление является далеко не полным, так как ему подверглось всего 10% рацемического соединения. Следовательно, надежда на то, чтобы таким способом получать чистый *l*-аланин, весьма слаба и описанный ранее химический метод заслуживает предпочтения.

Бензоилирование *l*-аспарагиновой кислоты

При встряхивании раствора аспарагиновой кислоты в растворе NaOH или пиридине с бензоилхлоридом не удается получить бензоильное производное. Лучший результат был достигнут при использовании водного раствора кислоты; однако в этом случае приходится пользоваться сильным разведением и выход оставляет желать лучшего. Он значительно повышается при добавлении бикарбоната.

15 г имеющейся в продаже аспарагиновой кислоты суспендируют в 250 мл воды, добавляют 83 г бикарбоната натрия и постепенно вносят при постоянном сильном встряхивании 45 г бензоилхлорида. Последний переходит в раствор с выделением углекислоты; реакция заканчивается в течение 45 мин — 1 ч. Слегка помутневшую жидкость подвергают фильтрованию, добавляют 90 мл соляной кислоты с удельным весом 1,19; образующийся при стоянии на холоду осадок отфильтровывают, высушивают и затем повторно кипятят с лигроином для удаления бензойной кислоты. Остающаяся бензоиласпарагиновая кислота подвергается перекристаллизации из горячей воды. При высушивании на воздухе полученное вещество не содержит воды, чем оно отличается от рацемического соединения.

0,2018 г вещества: 0,4132 г CO_2; 0,0878 г H_2O.
$C_{11}H_{11}NO_5$. Вычислено: C 55,70; H 4,64.
Найдено: C 55,85; H 4,83.

Это вещество растворяется в 3—4 частях горячей воды и в 261 части воды при 20°. Из теплой воды оно кристаллизуется в виде игл или длинных узких пластинок и плавится без разложения при 180—181° (с поправкой 184—185°).

В щелочном растворе оно вращает плоскость поляризации вправо. Для количественного определения используют раствор, который готовят из расчета на 2 М KOH; он содержит 9,0167% бензоил-*l*-аспарагиновой кислоты и имеет удельный вес 1,0592. Такой раствор вращает на 7,15° вправо (20°, кювета в 2 дм, натриевый свет). Отсюда можно вычислить $[\alpha]_D^{20}$ для бензоил-*l*-аспарагиновой кислоты в присутствии 2 М KOH: оно равно +37,4°. Удивительно, что полученная величина оказалась такой же, как и для активного бензоилаланина.

dl-Бензоиласпарагиновая кислота

Для ее приготовления я использовал неактивную аспарагиновую кислоту, которая была получена по методу Михаэля и Винга [9]. Метод был таким же, как и при активном соединении. Выход бензоильного продукта составил до перекристаллизации из воды 85% теоретического. Для анализа продукт дважды перекристаллизовывали из воды. Полученные блестящие бесцветные пластинки, которые часто срастались в друзы, содержали после высушивания на воздухе 1 моль кристаллизационной воды, которую удавалось полностью удалить при нагревании до 110° в течение 2 ч.

[9] Ber. chem., Ges., **17**, 2984.

0,8718 г вещества теряет 0,0644 г H_2O.
$C_{11}H_{11}NO_5 + H_2O$. Вычислено: H_2O 7,06.
Найдено: H_2O 7,39.

Безводное вещество дает следующие величины:

0,2360 г вещества: 0,4816 г CO_2; 0,0980 г H_2O.
$C_{11}H_{11}NO_5$. Вычислено: C 55,70; H 4,64.
Найдено: C 55,65; H 4,61.

Высушенный продукт плавится без разложения при 161—162° (с поправкой 164—165°). Он растворяется в 3—4 частях горячей воды. Что касается растворимости в холодной воде, то здесь следует различать сухую кислоту и кислоту, содержащую кристаллизационную воду. Для растворения такой кислоты требуется 664 части воды при 20° (для растворения потребовалось шестичасовое встряхивание тонко измельченного вещества с водой). Сухая кислота, напротив, растворяется значительно легче; при встряхивании измельченного в порошок сухого вещества в 200 частях воды сначала образуется прозрачный раствор, а затем происходит кристаллизация соединения, содержащего кристаллизационную воду. Плохая по сравнению с активным веществом растворимость в воде и содержание воды в кристаллах свидетельствуют о том, что данное вещество является истинно рацемическим, а не представляет собой механическую смесь обеих оптических форм.

Расщепление рацемической бензоиласпарагиновой кислоты на оптически активные компоненты

Это расщепление также можно провести с помощью бруцина, получив оба оптических изомера в чистом виде, так как бензоиласпарагиновая кислота образует с этим основанием нейтральную и кислую соли, из которых одна хуже растворима в случае *l*-соединения, а другая — в случае *d*-соединения.

20 г содержащей воду *dl*-бензоиласпарагиновой кислоты растворяют в 200 мл горячей воды с 78 г бруцина (2 моля). При 12—15-часовом стоянии из остывшего раствора выпадают бесцветные иглы или листочки, которые часто объединяются в шаровидные друзы. Они состоят главным образом из бруциновой соли бензоил-*dl*-аспарагиновой кислоты, которая, однако, может быть отделена от изомера путем повторного растворения в горячей воде. При четвертой кристаллизации из 200 мл воды наступает отчетливое разделение: сначала выпадают крупные призмы или таблички, а в слитом маточном растворе после многочасового стояния образуются тонкие блестящие иглы, которые объединяются в общую массу. Это явление повторяется при последующей перекристаллизации крупных кристаллов, и лишь после трехкратной кристаллизации соль становится совершенно чистой. Выход составляет примерно 50% теоретического.

Для выделения бензоиласпарагиновой кислоты 25 г бруциновой соли растворяли в 200 мл теплой воды, добавляли 50 мл нормального едкого кали,

охлаждали до 0°, фильтровали, добавляли к маточному раствору 50 мл нормальной соляной кислоты и выпаривали под сильно пониженным давлением. Выход оказался почти количественным. Полученный продукт плавился при 180—181° (с поправкой 184—185°) и при тех же условиях, какие описаны выше, обладал вращающей способностью бензоил-*l*-аспарагиновой кислоты (найденное $[\alpha]_D^{20°} = +37{,}4°$).

Превращение бензоильного соединения в *l*-аспарагиновую кислоту

Расщепление происходит полностью, если в течение 2,5 ч нагревать при 100° бензоильное соединение с восьмикратным количеством 10%-ной соляной кислоты. Выпадающая в осадок бензойная кислота удаляется с помощью этилового эфира, а после выпаривания водного раствора остается хлоргидрат аспарагиновой кислоты. После растворения последнего в небольшом количестве воды и добавления по расчету нормального раствора КОН на холоду выпадает аспарагиновая кислота. Для сравнения с обычным природным соединением проводилось оптическое исследование щелочного раствора.

Раствор весом 11,5923 г, который содержал 0,3853 г вещества и 3 М NaOH и имел удельный вес 1,0394, давал вращение на 0,155° влево (кювета в 2 дм, 20°, натриевый свет). Отсюда рассчитано $[\alpha]_D^{20°} = -2{,}24°$.

Для сравнения при тех же условиях исследовали чистую имеющуюся в продаже аспарагиновую кислоту (из природного аспарагина), которую еще раз подвергали перекристаллизации из воды и чистоту которой проверяли путем определения азота и с помощью алкалиметрии.

Раствор весом 13,2857 г, который содержал 0,4454 г вещества и 3 М NaOH и имел удельный вес 1,0398, вращал плоскость поляризации на 0,165° влево (20°, кювета в 2 дм, натриевая лампа). Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = -2{,}37°$.

Затем были проведены еще два опыта при более высоких концентрациях и с 2 М щелочью. Они показали, что с повышением концентрации удельное вращение падает.

1. Раствор — 20,4814 г, который содержал 1,2290 г вещества и 2 М NaOH и имел удельный вес 1,0521, вращал на 0,24° влево (20°, кювета в 2 дм, натриевый свет). Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = -1{,}9°$.

2. Раствор — 12,3382 г, который содержал 1,1382 г вещества и 2 М NaOH и имел удельный вес 1,0811, вращал на 0,23° влево (20°, кювета в 2 дм, натриевый свет). Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = -1{,}15°$.

Приведенные величины удовлетворительно согласуются с данными Пастера [10] об удельном вращении аспарагиновокислого натрия; для 13%-ного раствора при 12° и для белого света оно оказалось —2,23°. Эти величины сильно отличаются, однако, от приводимых А. Беккером [11]. Последний опреде-

---

[10] Ann., 82, 328.
[11] Ber. chem. Ges., 14, 1037.

лил удельное вращение аспарагиновой кислоты при условиях, близких к упомянутым и при содержании Na, колеблющемся в пределах 1—5 молей как $[\alpha]_D^{20°} = -9,04$ до $-9,07°$.

Поскольку Беккер проводил свои исследования тогда, когда еще не было удобного метода получения аспарагиновой кислоты, можно полагать, что он использовал для определения неочищенный материал, содержавший, возможно, аспарагин.

Бензоил-*d*-аспарагиновая кислота

Эта кислота содержится в маточном растворе, из которого выпали кристаллы бензоил-*l*-аспарагиновокислого бруцина. Для ее очистки служит, как уже упоминалось, кислая бруциновая соль. Чтобы получить последнюю, необходимо, однако, сначала выделить из раствора бензоиласпарагиновую кислоту. Это происходит, как в приведенном выше опыте, при выпадении бруцина в условиях избытка КОН; к фильтрату добавляют соответствующее количество соляной кислоты и раствор концентрируют выпариванием в вакууме. Из маточного раствора, полученного в описанном выше опыте, удавалось выделить 11 г сухой бензоиласпарагиновой кислоты.

Если 10,3 г этой кислоты растворить в 100 мл горячей воды с 20,3 г бруцина (1 моль), то при длительном состоянии остывшей жидкости выпадает кислая бруциновая соль в виде мелких красивых призм. Эту соль подвергают трехкратной перекристаллизации из 150 мл воды. Полученное количество составляет 14 г. Проведя оптическое исследование пробы регенерированной бензоил-*d*-аспарагиновой кислоты и отметив слабое вращение, можно еще дважды подвергнуть эту соль перекристаллизации. Полученная таким образом бензоил-*d*-аспарагиновая кислота плавилась при 180—181° (с поправкой 184—185°) и обладала оптической активностью антипода.

0,523 г вещества растворяли в воде с 2 М КОН; общий вес раствора — 5,3669 г, а удельный вес — 1,065. Оно вращало плоскость поляризации на 3,9° влево (кювета в 1 дм, натриевый свет). Отсюда было вычислено удельное вращение бензоил-*d*-аспарагиновой кислоты в щелочном растворе $-[\alpha]_D^{20°} = -37,6°$. Различие с оптическим антиподом (0,2°) находится в пределах ошибки опыта.

Для превращения в *d*-аспарагиновую кислоту бензоильное соединение подвергали такой же обработке, как описано выше для оптического изомера. Полученная таким образом аспарагиновая кислота, несомненно, идентична полученной из правовращающегося аспарагина в опытах Пьютти. Для оптического определения при этом пользовались солянокислым раствором.

0,3419 г вещества растворяли в 3 М соляной кислоты; общий вес раствора — 8,2273 г, удельный вес — 1,032; вращение на 1,09° влево (при 20°, кювета в 1 дм, натриевый свет). Из этого можно рассчитать, что $[\alpha]_D^{20°} = -25,5°$.

Для сравнения служила природная *l*-аспарагиновая кислота, которая при тех же условиях давала следующий результат.

0,3455 г вещества растворяли в 3 М соляной кислоты; общий вес раствора был равен 8,2749 г, удельный вес равен 1,033; вращение при тех же условиях —1,107° вправо. Следовательно, по расчету $[\alpha]_D^{20°} = +25,7°$.

Во втором опыте при более высокой концентрации (процентное содержание — 8,8173, а удельный вес — 1,0705), но при тех же условиях величина $[\alpha]_D^{20°}$ оказалась равной +26,47°.

Эта величина приближается к давно описанной Пастером[12] величине 27,86, которая была получена почти при той же концентрации раствора, но для белого света. От нее, однако, сильно отличается величина, найденная Беккером[13]. О возможной причине этих различий я уже говорил выше.

Бензоилглутаминовая кислота

Бензоилирование глутаминовой кислоты, как и аспарагиновой, можно провести с удовлетворительным выходом влажным способом с помощью бензоилхлорида и бикарбоната натрия. Если применяется рацемическая глутаминовая кислота, то естественно, что и бензоильное производное получается рацемическим. При использовании оптически активной природной глутаминовой кислоты возникают, однако, осложнения, связанные с тем, что часть продукта в процессе химического превращения подвергается рацемизации и, следовательно, в итоге получают смесь активного и рацемического производного.

Рацемическая бензоилглутаминовая кислота

10 г рацемической глутаминовой кислоты и 46 г бикарбоната натрия вносят в 150 мл воды и встряхивают до тех пор, пока кислота не перейдет в раствор; часть бикарбоната при этом остается нерастворенной. Затем добавляют постепенно при длительном сильном встряхивании 30 г бензоилхлорида. При комнатной температуре процесс заканчивается через 45 мин — 1 ч. Бензоилхлорид и бикарбонат переходят в раствор, и жидкость в конце процесса оказывается лишь слабо-мутной. Затем жидкость фильтруют и подкисляют добавлением 50 мл соляной кислоты с удельным весом 1,19. При этом сразу же выпадает обильный осадок бензойной кислоты; при охлаждении на льду и длительном стоянии кристаллизуется, как правило, и большая часть бензоилглутаминовой кислоты, если же иногда кристаллизация не происходит, то рекомендуется выпарить маточный раствор при сильно пониженном давлении и затем снова охладить. Смесь бензойной кислоты и бензоилглутаминовой кислоты после высушивания подвергают повторному кипячению с лигроином; при этом бензойная кислота переходит в раствор. Выход бензоилглутаминовой кислоты составляет примерно 80% теоретического. Для очистки продукт подвергают перекристаллизации из четырех частей горячей воды. Бесцветные длинные узкие листочки, которые чаще

---

[12] Ann., 82, 325.
[13] Ber. chem. Ges., 14, 1038.

срастаются в шаровидные образования, содержат после высушивания на воздухе 1 моль кристаллизационной воды, которая в вакууме при обычной температуре удаляется очень медленно, а при 80° — в течение 2 ч.

0,5769 г вещества теряет: 0,0369 г H_2O.
$C_{12}H_{13}NO_5 + H_2O$. Вычислено: H_2O 6,69.
Найдено: H_2O 6,40.

Анализ сухого продукта дает:

0,1714 г вещества: 0,3608 г CO_2; 0,0780 г H_2O;
0,2015 г вещества: 9,8 мл N (17, 764 мм)
$C_{12}H_{13}NO_5$. Вычислено: C 57,37; H 5,18; N 5,58.
Найдено: C 57,41; H 5,06; N 5,67.

Высушенная кислота плавится при 152—154° (с поправкой 155—157°), превращаясь в бесцветную жидкость. Продукт, содержащий воду, растворяется в 124 частях воды при 20° (для определения служил раствор, который был получен в результате пятичасового встряхивания измельченного в порошок вещества с водой). Кислота хорошо растворяется в спирте.

Соли этой кислоты — калиевая, натриевая, кальциевая и бариевая — хорошо растворимы даже в холодной воде. Плохо растворима серебряная соль; она кристаллизуется из аммиачного раствора (при удалении аммиака путем кипячения) в виде тонких бесцветных игл.

При бензоилировании описанным выше способом оптически активной природной глутаминовой кислоты сначала наблюдаются те же явления. Однако при подкислении водного раствора соляной кислотой лучше растворимое бензоилированное производное остается в маточном растворе, тогда как бензойная кислота выпадает в виде кристаллов. При последующем выпаривании фильтрата при сильно пониженном давлении бензоилированное производное выпадает сначала в виде маслянистого осадка, который, однако, кристаллизуется при стоянии в течение нескольких дней. Для удаления примеси бензойной кислоты также прибегают к кипячению с лигроином. Выход бензоилированного производного составляет 60—65% теоретического. Из горячего водного раствора оно сначала снова выпадает в виде маслянистого осадка, но постепенно, особенно при добавлении кристаллика, затвердевает. Как уже упоминалось, полученный препарат представляет собой смесь активной и рацемической глутаминовой кислот. Об этом свидетельствуют непостоянная точка плавления, непостоянное содержание кристаллизационной воды и, наконец, результаты оптического исследования щелочного раствора. Судя по этим результатам, соотношение оптически активного и рацемического продуктов равно 3 : 2.

Частичная рацемизация глутаминовой кислоты при бензоилировании в условиях низких температур заслуживает внимания и связана, по-видимому, с какими-то особенностями, так как при бензоилировании активной аспарагиновой кислоты и активного аланина ничего подобного не наблюдалось.

Расщепление рацемической бензоилглутаминовой кислоты на оптические компоненты

Хотя обе бруциновые соли хорошо кристаллизуются, они тем не менее малопригодны для данной цели. Здесь лучше использовать нейтральную стрихниновую соль.

Для приготовления последней 35 г содержащей воду *dl*-бензоилглутаминовой кислоты и 87 г (2 моля) измельченного в порошок стрихнина растворяют в 450 мл горячей воды. После охлаждения начинается медленная кристаллизация. Простоявшую 20 ч в холодильнике колбу извлекают, отделяют осадок и перерастворяют его в 500 мл горячей воды. Теперь кристаллизация на холоду происходит быстрее, и уже через 6 ч препарат можно извлечь из холодильника и отфильтровать. Повторяют кристаллизацию из такого же количества воды еще дважды, при этом желательно добавлять при растворении несколько граммов порошка стрихнина и затем производить фильтрование. После каждого повторения кристаллы соли становятся все более правильными, однако для полной очистки нужно произвести перекристаллизацию еще два раза, но при этом из-за меньшего количества массы осадка достаточно бывает 400 мл воды. В конце концов соль образует тонкие бесцветные длинные узкие листочки, которые нередко срастаются в шаровидные друзы. Окончательный выход составляет 21 г, тогда как теоретически этому количеству рацемического соединения должно соответствовать 60 г сухого активного нейтрального бензоилглутаминовокислого стрихнина.

Лежащему в основе этой соли бензоильному производному соответствует *l*-глутаминовая кислота, и я обозначаю его поэтому термином бензоил-*l*-глутаминовая кислота.

Бензоил-*l*-глутаминовая кислота

Для получения свободной кислоты 20 г соли растворяли в 40 мл горячей воды, добавляли 48 мл нормального раствора КОН и после охлаждения отфильтровывали выпавший осадок стрихнина. Маточный раствор подкисляли добавлением 52 мл нормальной соляной кислоты и подвергали выпариванию в вакууме. При охлаждении концентрированного раствора активная бензоилглутаминовая кислота выпадала в виде вязкого маслянистого осадка, который, однако, при 0° через некоторое время подвергался кристаллизации. Выход составлял 4,6 г. Для очистки кислоту подвергали перекристаллизации из горячей воды, причем для растворения было достаточно всего двух частей воды. При охлаждении кислота медленно выпадает в виде треугольных листочков или компактных агрегатов без отчетливых границ. При высушивании на воздухе кислота не содержит кристаллизационной воды.

0,17 г вещества: 0,3584 г CO_2; 0,0851 г H_2O.
$C_{12}H_{13}NO_5$. Вычислено: С 57,37; Н 5,18.
Найдено: С 57,49; Н 5,56.

Полученная кислота плавится при 128—130° (с поправкой 130—132°), т. е. при температуре на 25° ниже, чем рацемическое соединение. Она отличается от последнего, кроме того, значительно лучшей растворимостью в воде. При 20° она растворяется уже в 21 части, а при кипячении — менее чем в 2 частях воды. Водный раствор вращает плоскость поляризации вправо. Раствор весом 10,6982 г, который содержит 0,5132 г вещества и имеет удельный вес 1,0114, вращает вправо на 1,34° (20°, кювета 2 дм, натриевый свет). Отсюда $[\alpha]_D^{20^\circ} = +13{,}81^\circ$. В щелочном растворе наблюдается вращение влево.

1,0863 г кислоты, растворенной в 2 М KOH, так что вес раствора составляет 11,4223 г, а удельный вес 1,0588, дает вращение влево на 3,77°. Отсюда рассчитанная для щелочного раствора величина $[\alpha]_D^{20^\circ}$ составляет —18,7°. Более сильного вращения не было получено даже после более многократной перекристаллизации стрихнином соли описанным выше способом, что свидетельствует о чистоте исследованной кислоты.

Превращение бензоильного производного в *l*-глутаминовую кислоту: 1,5 г подвергали нагреванию до 100° с 12 мл 10%-ной соляной кислоты в течение 3,5 ч; образующуюся бензойную кислоту удаляли с помощью эфира, а солянокислый раствор выпаривали в вакууме. Небольшое количество бензоилглутаминовой кислоты оставалось неразложенным и переходило в эфир с бензойной кислотой. Поэтому выход солянокислой бензоилглутаминовой кислоты составлял 0,9 г, против 1,1 г по расчету. Хлоргидрат подвергали разложению воздействием определенного по расчету количества нормального раствора KOH и выпавшую в осадок кислоту перекристаллизовывали из горячей воды при добавлении животного угля. Она выпадала при охлаждении в виде тонких радужных листочков и подвергалась высушиванию для анализа при 100°.

0,2063 г вещества: 0,3074 г CO_2; 0,1129 г H_2O.
$C_5H_9NO_4$. Вычислено: C 40,82; H 6,12
Найдено: C 40,64; H 6,08.

При быстром нагревании полученная кислота плавилась с разложением одновременно с препаратом глутаминовой кислоты из казеина при 208° (с поправкой 213°). Отличие этих данных от приведенных Э. Шульце [14] можно объяснить тем, что плавление сопровождалось разложением. Для оптических измерений использовался солянокислый раствор, который, как известно, обладает более выраженными оптическими свойствами, нежели свободная глутаминовая кислота.

0,2863 г *l*-глутаминовой кислоты растворяли в воде с эквимолекулярным количеством соляной кислоты. Жидкость весом 5,4078 г с удельным весом 1,0233 и содержанием глутаминовой кислоты 5,3011% вращала влево на 1,63° (кювета в 1 дм, натриевая лампа), откуда для эквимолекулярного солянокислого раствора можно вычислить $[\alpha]_D^{20}$, равное —30,05°.

---

[14] Ber. chem. Ges., 16, 314.

Для сравнения служила *d*-глутаминовая кислота из казеина. Раствор весом 12,1308 г, который содержал 0,65 г, или 5,3583%, *d*-глутаминовой кислоты с эквимолекулярным количеством соляной кислоты и имел удельный вес 1,0237, вращал (натриевый свет, кювета в 2 дм) на 3,34° вправо. Отсюда $[\alpha]_D^{20°}$ в эквимолекулярном солянокислом растворе равно +30,45°.

Шульце и Босхард [15] приводят несколько большую величину — 31,1°, однако они брали значительно больше соляной кислоты, чем, по-видимому, и можно объяснить указанное небольшое различие. Значительно сильнее отличаются данные Шайблера [16] — $[\alpha]_D^{20°}$ = +25,5°.

Бензоил-*d*-глутаминовая кислота

В маточном растворе, оставшемся после получения бензоил-*l*-глутаминовокислого стрихнина, находится бензоил-*d*-глутаминовая кислота с небольшим количеством оптических изомеров. При получении из него кислоты сначала выпадает хуже растворимое рацемическое соединение, а затем из маточного раствора путем простой кристаллизации можно получить бензоил-*d*-глутаминовую кислоту почти в чистом виде. Для этого пользуются следующим методом. Упомянутый выше маточный раствор, который еще содержит около 100 г стрикниновой соли, подвергают выпариванию в вакууме до 1 л, добавляют 230 мл нормального раствора КОН и отфильтровывают выпавший стрихнин после стояния в течение нескольких часов при 0°; фильтрат насыщают добавлением 240 мл нормальной соляной кислоты и выпаривают в вакууме до 150 мл. При охлаждении выпадает рацемическая кислота. Если это охлаждение оказывается достаточным (в ледяной воде), то количество этой кислоты достигает 20 г. При дальнейшем выпаривании маточного раствора в вакууме и последующем стоянии на холоду выпадает активная кислота в виде густого маслянистого осадка, а также остаток рацемического соединения в виде кристаллов. Бо́льшую часть масла можно отделить от кристаллов небольшим количеством воды; остаток его, который прилип к кристаллам, вместе с последними растворяют в небольшом количестве горячей воды; после этого рацемическое соединение снова осаждают путем охлаждения, а маточный раствор еще раз выпаривают для получения активного продукта. В течение 24 ч, а в случае внесения кристалликов быстрее, масло превращается в кристаллическую массу. Количество ее составляет 7,2 г. Препарат имеет желтый цвет, и так как цвет этот сохраняется и при обработке животным углем, то для очистки препарат растворяют в горячей воде, а затем добавляют к раствору избыток двуосновного ацетата свинца. Выпадающий при этом осадок свинцовой соли, сначала не столь отчетливо кристаллический, превращается, однако, при более длительном стоянии с маточным раствором в хорошо сформированные иглы. Его отфильтровывают, суспендируют в горячей воде и добавляют сероводород; бесцветный фильтрат упаривают в вакууме до нескольких миллилитров. Теперь, при длительном

[15] Z. physiol. Chem., **10**, 143.
[16] Ber. chem. Ges., **17**, 1728.

стоянии на холоду, выпадают тонкие блестящие шелковистые иглообразные кристаллы, которые объединяются в концентрические агрегаты и превращают жидкость в кашицеобразную массу. Препарат еще не вполне свободен от рацемического соединения; по результатам оптических измерений он содержит около 10% рацемата. Раствор весом 11,5133 г, содержащий 1,0715 г вещества с 2 M KOH и имеющий удельный вес 1,0571, вращал вправо на 3,38° (натриевый свет при 20°, кювета в 2 дм). Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = +17{,}18°$, тогда как для чистой бензоил-*l*-глутаминовой кислоты удельное вращение составляет —18,7°.

Наличие примеси сказывается и на точке плавления: вещество спекается при 128°, а полностью плавится лишь при 137—139°.

Поскольку нельзя было ожидать полного удаления рацемического соединения путем одной лишь кристаллизации, а найти другую соль с активным основанием, которая позволила бы осуществить полную очистку бензоил-*d*-глутаминовой кислоты, не удалось, то для получения *d*-глутаминовой кислоты, которая может быть отделена от небольшого количества рацемического соединения в виде плохо растворимого хлоргидрата, пришлось использовать данный не вполне очищенный препарат.

Синтетическая *d*-глутаминовая кислота

2,5 г упомянутого выше, не вполне очищенного бензоильного соединения нагревали в течение 4 ч в водяной бане с 20 мл 10%-ной соляной кислоты; бензойную кислоту удаляли с помощью эфира, а солянокислый раствор выпаривали в вакууме. Быстро кристаллизующийся осадок подвергали перекристаллизации из 20%-ной горячей соляной кислоты. Выход составлял 1,2 г, а после повторной перекристаллизации из той же соляной кислоты — 0,8 г. После растворения в небольшом количестве воды и добавления нормальной щелочи (по расчету) из этой соли получали свободную *d*-глутаминовую кислоту, которую после охлаждения на льду отфильтровывали и еще раз перекристаллизовывали из воды. Полученный препарат при быстром нагревании давал ту же точку разложения (208°, с поправкой 213°), что и природная глутаминовая кислота, и такое же вращение в солянокислом растворе.

Раствор весом 6,4137 г, который содержал 0,3036 г глутаминовой кислоты и 1 моль соляной кислоты и имел удельный вес 1,0203, вращал вправо на 1,49° (при 20°, кювета в 1 дм). Отсюда можно вычислить $[\alpha_D^{20°}]$, которое равно +30,85°; для природной глутаминовой кислоты из казеина оно оказалось +30,45°.

Попытка расщепления гиппуровой кислоты

Хотя эта кислота не содержит асимметрического атома углерода, я счел небезынтересным испытать ее поведение в отношении оптически активных оснований. Были применены морфин, стрихнин, химин и бруцин, из которых два последних давали кристаллические соли. Особенно хорошо кристаллизуется бруциновое соединение.

При растворении 10 г гиппуровой кислоты и 26 г основания в 30 мл горячей воды из образовавшейся густой жидкости после охлаждения в течение нескольких часов выпадает обильный кашицеобразный осадок, состоящий из кристаллов, которые под микроскопом выглядят как мелкие неправильные листочки. При повторной кристаллизации из такого же количества воды можно получить более крупные, но очень тонкие, в большинстве своем шестиугольные листочки. Соль несколько раз перекристаллизовывали из воды, так что окончательный выход составлял примерно $^1/_{10}$ первоначального количества. Регенерированная из соли гиппуровая кислота имела точку плавления исходного вещества и в щелочном растворе не давала заметного вращения.

Для получения соли хинина 3 г гиппуровой кислоты и 6,3 г хинина растворяли в 150 мл горячей воды. При охлаждении сначала выпадал маслянистый осадок, который, однако, при стоянии в течение некоторого времени застывал в виде кристаллических агрегатов. Соль подвергали двукратной кристаллизации из воды и затем получали из нее гиппуровую кислоту. Последняя также была оптически неактивна. По-видимому, таким путем нельзя превратить гиппуровую кислоту в оптически активную форму, что согласуется с существующими теоретическими представлениями.

Расщепление бензоилтирозина

В противоположность самому тирозину, рацемическое бензоильное производное [17], полученное синтетическим путем Эрленмейером, образует прочные соли с алкалоидами. Из этих солей для получения оптически активной формы мне представилась наиболее подходящей бруциновая соль. Эта соль выпадает из горячей воды, в которой она очень плохо растворима, при охлаждении сначала в виде вязкого сиропа, а при длительном стоянии образуются кристаллы; многократное растворение и охлаждение позволяют получить значительное количество кристаллической соли, которая, разлагаясь под действием щелочей, дает активный бензоилтирозин. Последний плавится при 163—164° (с поправкой 166—167°), т. е. более чем на 20° ниже температуры плавления рацемического соединения; щелочной раствор имеет удельное вращение +18,8°.

Я надеюсь, что скоро смогу сообщить о превращении этого соединения в активный тирозин и об опытах выделения оптического антипода. Я намереваюсь далее использовать новый метод для расщепления рацемического лейцина и некоторых других синтетических аминокислот.

При описанных выше опытах мне усердно и умело помогал Ф. Хюбнер, за что я приношу ему глубокую благодарность.

[17] Ber. chem. Ges., **30**, 2981; Ann., **307**, 138.

О СЛОЖНЫХ ЭФИРАХ АМИНОКИСЛОТ*

Как давно было показано Т. Курциусом [1], сложные эфиры гликоколла, которые еще раньше были синтезированы воздействием иодалкила и спирта, но выделены лишь в виде соли, значительно легче получить с помощью спирта и соляной кислоты; свободные эфиры получали из хлоргидратов в виде обладавших основными свойствами жидкостей, которые подвергали перегонке без разложения; для этого использовали расчетное количество окиси серебра. Курциус применял свой метод к аланину, лейцину, тирозину, аминомалоновой и аспарагиновой кислотам, но удовлетворился при этом выделением хлоргидратов, которые служили ему материалом для известных исследований алифатических диазосоединений.

Из наблюдений Курциуса над этиловым эфиром гликоколла, который служит представителем всего класса этих соединений, можно сделать вывод о двух превращениях. Первое происходит в водном растворе и ведет к образованию так называемого глицинангидрида, для которого Курциус и Шульц [2] впоследствии предложили следующую формулу: $C_4H_6N_2O_2$.

Второе превращение происходит просто при стоянии сложного эфира и ведет к возникновению продукта, дающего биуретовую реакцию и превращающегося при кипячении с водой в клейковидное вещество.

Что касается сложных эфиров аминокислот, более богатых углеродами, то о них имеются лишь скудные данные. Тафель [3] описал хлоргидрат этилового эфира γ-аминовалериановой кислоты. Лилиенфельд [4] кратко упоминал о том, что он получил по методу Курциуса этиловый эфир лейцина и тирозина.

Далее Рёману [5] удалось приготовить солянокислые этиловый и метиловый эфиры лейцина, причем лейцин был им очищен и идентифицирован. Наконец, хлоргидрат этилового эфира β-амино-пропионовой кислоты был получен Вейделем и Ройтнером [6].

Учитывая большое значение, которое имеют аминокислоты как продукты расщепления белковых веществ, я счел желательным снова заняться изучением их сложных эфиров с целью разработать более совершенные методы очистки и разделения аминокислот, а также получения их разнообразных производных.

---

[1] Ber. chem. Ges., 1883, **16**, 753; 1884, **17**, 953. *Curtius, Goebel.*— J. prakt. Chem., 1888, **37**, 150.

[2] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3041.

[3] Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 1862.

[4] Dubois' Arch. Physiol., 1894, 555, 383.

[5] Ber. chem. Ges., 1897, **30**, 1980.

[6] Monatsh. Chem., 1896, **17**, 179.

Первые шаги на этом пути удались мне благодаря значительному упрощению метода получения свободных сложных эфиров. Метод разложения хлоргидратов точно эквивалентным количеством окиси серебра, предложенный Курциусом, не только обходится дорого, но и имеет серьезный недостаток, который состоит в том, что для правильного подсчета количества окиси серебра приходится сначала выделять соль. А во всех случаях, когда речь идет о сложных смесях, это условие совершенно невыполнимо.

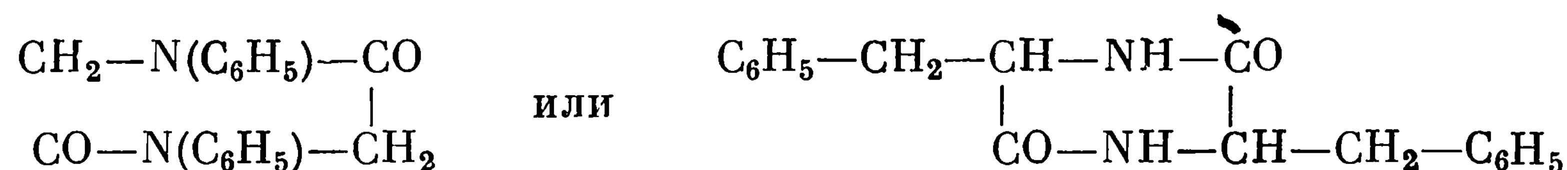
Значительно проще можно достичь той же цели, пользуясь концентрированными водными растворами щелочей. Хорошее охлаждение позволяет избежать омыления эфира, а если добавить к этому сухой карбонат калия, то полностью удается получить даже очень хорошо растворимые продукты, и выход оказывается столь же высоким, как и при применении окиси серебра. Таким образом я получил нейтральные этиловые эфиры гликоколла, саркозина, аланина, α-аминомасляной кислоты, *l*- и *r*-лейцина, рацемической α-аминокапроновой кислоты, фенилаланина, тирозина, *l*-аспарагиновой и *d*-глутаминовой кислот.

С диаминокислотами до сих пор я не пробовал работать из-за малого количества материала, но намереваюсь, однако, еще наверстать упущенное.

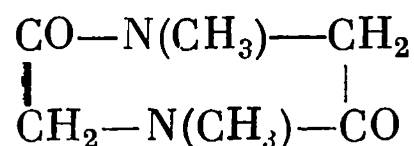
Сложные эфиры моноаминокислот, за исключением хорошо кристаллизующегося производного тирозина, представляют собой жидкости, дающие щелочную реакцию; все они подвергаются перегонке под пониженным давлением без разложения; их растворимость в воде с повышением молекулярного веса падает. Особенно хорошо растворимы в чистой воде производные аспарагиновой и глутаминовой кислот. Даже при сильно пониженном давлении наблюдаются существенные различия в точке кипения, так что для разделения смеси можно применять фракционированную перегонку. Рассматриваемые сложные эфиры особенно удобны для выделения аминокислот из сложных смесей, и я не сомневаюсь в том, что в будущем ими будут пользоваться для определения и очистки аминокислот при изучении процесса гидролиза белковых веществ; из сложных эфиров аминокислоты легко получить путем кипячения с водой или гидратом барита. Кроме того, сами сложные эфиры легко различаются по точке кипения, растворимости в воде, а также по точке плавления в большинстве хорошо кристаллизующихся пикратов. На преимуществах этого метода я позже остановлюсь особо при описании сложного эфира лейцина.

Аминогруппа в составе сложного эфира обладает такой же реакционной способностью, как и в обычных аминах, а так как эфиры, в отличие от свободных аминокислот, легко растворяются в спирте, эфире и бензоле, то они особенно пригодны для получения самых разнообразных производных аминокислот. Я убедился в том, что сложные эфиры активно реагируют с ангидридами кислот, хлорангидридами, галогеналкилами, изоцианатами, изороданидами, альдегидами, кетонами, сероуглеродом и фосгеном, так что они способны заменить простые первичные амины практически во всех превращениях, которые для последних известны. Несколько таких примеров я приведу при описании сложного эфира гликоколла. Особенно легко сложные эфиры превращаются в продукты, соответствующие глицинангидриду. Кур-

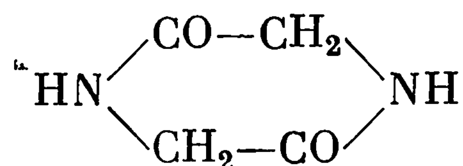
циус наблюдал превращение сложного эфира гликоколла в водном растворе. У гомологов при этих условиях происходит лишь омыление в аминокислоту, однако при нагревании в закрытом сосуде до 170—180° легко происходит образование ангидрида, так что такой способ, несомненно, является лучшим для получения подобных продуктов. Многие представители этого класса соединений известны давно. Самое старое из них — так называемый лейцинимид, который был впервые описан в 1849 г. Боппом [7], а позже был получен синтетически из лейцина при нагревании его в токе углекислоты [8] или соляной кислоты [9]. Далее я покажу, что его легче всего получить из сложного эфира лейцина. Следующим «по возрасту» является соответствующее производное аланина [10], полученное путем нагревания этой аминокислоты в токе соляной кислоты и описанное под названием «лактимид». Затем были получены ангидрид фенилгликоколла (П. Й. Мейер [11]) и фениллактимид (Эрленмейер и Липп [12]) при сухой перегонке фенилаланина; открывшие их исследователи сразу же предложили для них следующие формулы:



Ф. Милиус [13] наблюдал, что саркозин при нагревании частично превращается в ангидрид. Этот исследователь первым обосновал структурную формулу данного соединения:



установив, что при окислении перманганатом оно расщепляется на диметилоксамид и щавелевую кислоту. К сожалению, он не обратил внимания на сходство описанных им веществ с лейцинимидом и лактимидом, что позволило бы ему установить природу всего класса. Этого не сделал, однако, и Курциус, который уже до того открыл ангидрид гликоколла, спустя четыре года подробно описал его и, наконец, определив молекулярный вес, точно установил структурную формулу [14]:

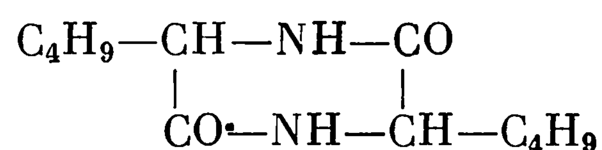


На аналогию с производными аланина и гликоколла впервые указал Р. Кон [15], который позже занялся лейцинимидом и не только установил его

---

[7] Ann., 1849, 69, 28.
[8] *Hesse*, *Limpricht*.— Ann., 1860, **166**, 201.
[9] *Kohler*.— Ann., 1865, **134**, 372.
[10] *Preu*.— Ann., 1865, **134**, 372.
[11] Ber. chem. Ges., 1877, **10**, 1967.
[12] Ann., 1883, **219**, 206.
[13] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 286.
[14] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 286.
[15] Z. physiol. Chem., 1900, **29**, 283.

молекулярный вес, но и, изучив процесс восстановления под действием натрия и спирта, вывел следующую структурную формулу:



Таким образом, лейцинимид является самым старым представителем этого класса, особенно много членов которого нашли в ароматическом ряду Бишоф, Видман и Коссель; сейчас их обычно именуют α-, γ-, или 2,5-диаципиперазинами.

Как показывает мой опыт, производные алифатических аминокислот, за исключением гликоколла, легче всего получить путем длительного нагревания сложного эфира в закрытом сосуде при 170—180°. Они образуются, однако, как правило, с плохим выходом, при действии этилата натрия на спиртовый раствор эфира, если следовать той прописи, которую предложил Форлендер [16] для превращения этилового эфира анилиноуксусной кислоты в дифенилдиаципиперазин.

Получение свободных этиловых эфиров гликоколла

50 г хлоргидрата, синтезированного по прописи Курциуса, заливают 25 мл воды; при этом происходит лишь частичное его растворение; затем доливают 100 мл эфира и добавляют при одновременном сильном охлаждении 40 мл раствора 33%-ной NaOH. Затем добавляют такое количество сухого зернистого карбоната калия, чтобы содержимое сосуда превратилось в густую кашицеобразную массу. После сильного встряхивания эфирный раствор сливают, осадок еще два или три раза обрабатывают небольшим количеством этилового эфира и, слив все порции эфирного раствора, фильтруют его, после чего раствор сначала встряхивают в течение 10 мин с сухим карбонатом калия, а затем в течение нескольких часов с окисью кальция или бария. Чтобы получить безводный эфир, необходимо прибегнуть к высушиванию. Отогнав этиловый эфир, осадок подвергают перегонке. После кипячения (11 мм, 43—44°) остается лишь небольшое количество осадка. Выход составляет 50% взятого хлоргидрата, или 70% теоретического выхода. Потери частично объясняются улетучиванием сложного эфира при отгонке этилового эфира. Характерный пикрат этого сложного эфира кристаллизуется из теплой воды в виде четырехгранных призм, которые плавятся при 154° (157° с поправкой) без разложения.

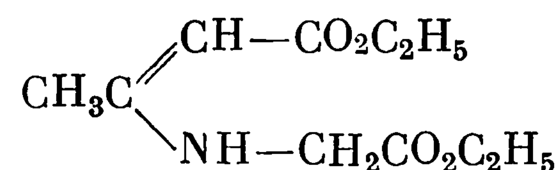
Сильно выраженные основные свойства эфира гликоколла отмечал уже Курциус. Приводимые ниже данные показывают, что эти свойства служат могучим средством получения самых разнообразных производных гликоколла.

[16] Ber. chem. Ges., 1900, 33, 2468.

Соединение эфира гликоколла с ацетилацетоном и ацетоуксусной кислотой

Указанные соединения образуются в эквимолекулярных количествах с отщеплением воды подобно производным аммиака и имеют, по всей видимости, такую же структуру. Поскольку рациональные наименования этих соединений сложны, я решил именовать их, соединив названия обоих компонентов.

Ацетоуксусный эфир эфира гликоколла

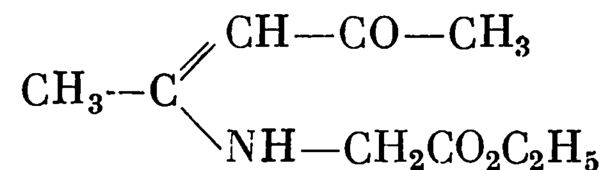


Если смешать 3 г ацетоуксусного эфира и 2,5 г эфира гликоколла (эквимолекулярно), то через несколько минут отмечается слабое нагревание. Примерно через 20 мин жидкость мутнеет из-за выделения воды, а через 1 ч происходит кристаллизация. Оставив сосуд на несколько часов, дают реакции дойти до конца и растворяют слегка окрашенную кристаллическую массу в теплом петролейном эфире. При охлаждении она кристаллизуется в бесцветные длинные иглы, срастающиеся в плотные друзы. При 0° реакция через несколько часов завершается полностью с почти количественным выходом.

0,2234 г вещества: 0,4586 г CO_2, 0,1596 г H_2O;
0,2480 г вещества: 14,1 куб. см N (16°, 756 мм).
$C_{10}H_{17}O_4N$. Вычислено: C 55,81; H 7,91; N 6,51.
Найдено: C 55,58; H 7,93; N 6,59.

Вещество плавится при 53°. Оно хорошо растворимо в спирте, эфире и бензоле, в воде же плохо растворяется даже при нагревании; в горячей разбавленной щелочи растворение происходит очень быстро и сопровождается омылением.

Ацетилацетонгликоколловый эфир



Если смешать в равных весовых количествах дикетон и сложный эфир, то сразу же произойдет столь сильное нагревание, что при больших количествах приходится прибегать к охлаждению. Через несколько часов бледно-желтая жидкость, которая мутнеет из-за выделения воды, кристаллизуется. При перекристаллизации из теплого петролейного эфира образуются длинные бесцветные иглы.

0,2037 г вещества: 0,4347 г CO_2, 0,1464 г H_2O;
0,2505 г вещества: 16,6 куб. см N (14°, 760 мм).
$C_9H_{15}O_3N$. Вычислено: C 58,38; H 8,11; N 7,57.
Найдено: C 58,20; H 7,98; N 7,79.

Вещество плавится при 68° (с поправкой) и может быть подвергнуто перегонке в небольших количествах даже при обычном давлении, причем, однако, часть его разлагается. В чистой воде особенно при нагревании, оно довольно хорошо растворимо, однако легко высаливается.

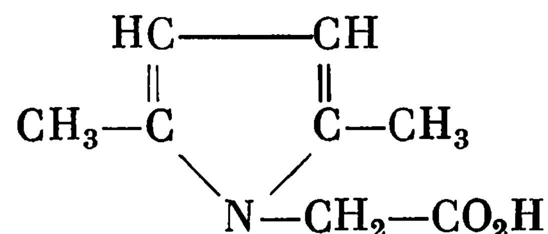
Оно легко растворяется в спирте, эфире и бензоле, значительно хуже — в петролейном эфире. Вещество легко растворяется в разбавленной холодной соляной или серной кислотах, при нагревании же быстро разлагается. В холодном разбавленном растворе NaOH оно не растворяется. При нагревании в щелочи быстро омыляется.

Ацетонилацетон и сложный эфир гликоколла

Благодаря своим сильно выраженным основным свойствам, эфир гликоколла взаимодействует с этим дикетоном уже при обычной температуре; при этом отщепляется вода и образуется пиррольное производное.

Для этого смешивают равные весовые части эфира и дикетона. Смесь сразу же приобретает желтую окраску, слегка нагревается и примерно через 15 мин мутнеет из-за выделения воды. Для полного завершения реакции сосуд оставляют стоять 12 ч.

Первый продукт, который, несомненно, является сложным эфиром, образует слабо-желтое маслянистое вещество, которое окрашивает в интенсивно красный цвет сосновую лучинку, смоченную соляной кислотой. При нагревании с разбавленной щелочью продукт подвергается омылению, давая при этом α,α_1-диметилпирролуксусную кислоту:



Для приготовления этой кислоты, которая весьма нестойка, необходима особая осторожность. 6 г эфира в течение нескольких минут встряхивают с 25 мл горячим 6%-ным раствором NaOH до получения прозрачного раствора; после охлаждения добавляют 5 мл соляной кислоты (удельный вес 1,19). Образующаяся кислота выпадает сначала в виде маслянистого осадка, однако сразу же кристаллизуется в иглы или плоские призмы. Ее отфильтровывают и дважды кипятят со 180 мл лигроина (точка кипения 65—72°); при этом остается красно-коричневая жирная масса. При охлаждении кислота кристаллизуется в виде бесцветных длинных игл. Выход составляет 54% теоретического, определяемого по количеству дикетона.

Для анализа кристаллы высушивались в вакууме.

0,2001 г вещества: 0,4583 г CO_2, 0,1276 г H_2O;
0,2368 г вещества: 18,4 куб. см N (13,5°, 756,5 мм)
$C_8H_{11}O_2N$. Вычислено: C 62,74; H 7,19; N 9,15.
Найдено: C 62,47; H 7,08; N 9,12.

Чистая кислота плавится при быстром нагревании (130—131°), превращаясь в красную, затем коричневую, жидкость. Она исключительно легко растворяется в спирте, эфире и хлороформе. Из теплой воды, в которой она тоже хорошо растворима, кислота кристаллизуется в виде тонких листочков или, реже, в виде игл. В холодной воде она также достаточно хорошо растворима, однако легко осаждается небольшим количеством поваренной соли. Сосновая лучинка, смоченная водным раствором этой кислоты, окрашивается дымящей соляной кислотой в интенсивный красный цвет фуксина.

Особо следует отметить нестойкость кислоты на воздухе. Во влажном состоянии или в водном растворе она за 1—2 дня превращается в красно-коричневую жирную массу. Водный раствор кислоты при нагревании восстанавливает аммиачный раствор серебра.

Сложный эфир гликоколла и фенилгорчичного масла

Резко выраженная экзотермическая реакция дает в зависимости от температуры различные продукты. Если замедлить процесс, разбавив эфир гликоколла, то при простом добавлении компонентов образуется хорошо растворимое, плавящееся при низкой температуре вещество, которое, по всей вероятности, представляет собой сульфомочевину (C_6H_5—NH—CS—NH—$CH_2CO_2C_2H_5$) и которую можно назвать этиловым эфиром фенилтиокарбамидуксусной кислоты.

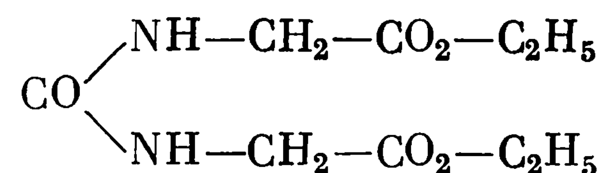
Для его приготовления растворяют одну часть эфира гликоколла в двух частях этилового эфира и постепенно добавляют 1,3 части фенилгорчичного масла. Жидкость нагревается до кипения, выделяя при этом осадок в виде бесцветной кристаллической массы. Целесообразно оставить сосуд стоять по крайней мере на 24 ч. При этих условиях выход достигает 90% теоретического. Вещество растворяют в 12 частях теплого этилового эфира и после кратковременного выпаривания оставляют для кристаллизации. Тиомочевина выпадает в виде ромбических довольно массивных табличек.

0,209 г вещества: 0,4075 г CO_2, 0,1069 г H_2O;
0,2175 г вещества: 22,0 куб. см N (14°, 759 мм).
$C_{11}H_{14}O_2N_2$. Вычислено: C 55,46; H 5,88; N 11,77.
Найдено: C 55,32; H 5,97; N 11,89.

Вещество плавится при 85°. Оно растворяется в спирте, особенно при нагревании; очень хорошо растворяется в горячей воде, легко переходит в разбавленные щелочи, при этом раствор быстро окрашивается в красный цвет, а при добавлении кислот снова выпадает кристаллический осадок.

Весьма сходный продукт образуется при смешивании эфира гликоколла и фенилгорчичного масла без растворителя. Смесь сильно нагревается, становится желто-красной, и, если залить ее спиртом, образует кристаллический осадок, количество которого составляет по весу 1,25 веса эфира гликоколла. Вещество легко перекристаллизовывается из горячей ледяной уксусной кислоты, образуя бледно-желтые пластинки, которые хорошо растворимы в щелочах с образованием красного окрашивания.

Диэтиловый эфир карбамидодиуксусной кислоты



Если 5 г эфира гликоколла растворить в 40 мл бензола и постепенно добавить 6 мл 20%-ного толуолового раствора фосгена при охлаждении сразу же образуется массивный кристаллический осадок, который отфильтровывают и растворяют в 45 мл горячей воды. При охлаждении в осадок выпадает мочевина, а солянокислый эфир гликоколла остается в растворе. Выход составляет 2,1 г, или 75% теоретического.

Для анализа вещество высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,2162 г вещества: 0,3690 г CO_2, 01352 г H_2O;
0,2309 г вещества: 24,2 куб. см N (14°, 756 мм).
$C_9H_{16}O_5N_2$. Вычислено: C 46,55; H 6,90; N 12,07.
Найдено: C 46,55; H 6,94; N 12,21.

Диэтиловый эфир карбамидодиуксусной кислоты плавится при 144° (146° с поправкой). Он очень хорошо растворяется в горячем спирте или воде и кристаллизуется при охлаждении в виде тонких длинных призм.

При нагревании с очень разбавленной щелочью он быстро растворяется, превращаясь в кислоту, которая при подкислении не слишком разбавленного щелочного раствора быстро кристаллизуется в виде тонких пластинок, представляющих собой, по-видимому, карбамидодиуксусную кислоту; последняя более подробно не изучалась.

Эфир гликоколла и сероуглерод

В результате интенсивной реакции эти вещества соединяются в кристаллический продукт, который относится к классу сульфокарбаминокислых солей и имеет следующую структуру: $C_2H_5CO_2—CH_2—NH—CS—SH—NH_2—$ $—CH_2—CO_2C_2H_5$.

Ныне существующая номенклатура не дает возможности предложить для этого соединения рациональное название.

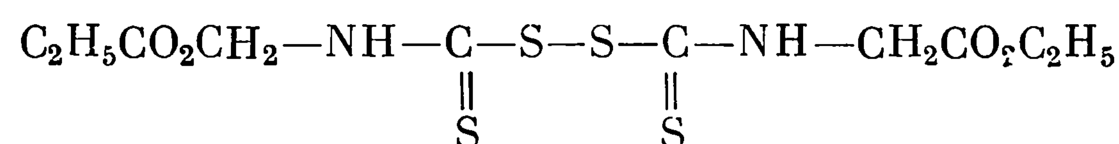
Если смешивать 5 г эфира гликоколла с 5 мл этилового эфира и постепенно добавлять 2 г сероуглерода, смесь закипает и из нее выпадает густой маслянистый осадок, который после испарения эфира в течение нескольких часов кристаллизуется. Возникшее вещество хорошо растворимо в воде, теплом спирте или бензоле. Для анализа его перекристаллизовывают из очень небольшого количества теплого спирта и высушивают в вакууме.

0,2410 г вещества: 20,7 куб. см N (16°, 763 мм);
0,1889 г вещества: 0,3088 г $BaSO_4$.
$C_9H_{18}O_4N_2S_2$. Вычислено: N 9,93; S 22,69.
Найдено: N 10,05; S 22,45.

Вещество плавится при 79°. Оно кристаллизуется из очень концентрированного раствора при сильном охлаждении в виде микроскопических мел-

ких призм или игл. В теплом эфире уксусной кислоты оно растворяется несколько хуже, чем в спирте, и плохо переходит в этиловый эфир. При хранении приобретает красное окрашивание. Вещество, подобно метилкарбаминокислому метиламину, ведет себя одинаково по отношению к солям серебра и ртути. Оно образует бесцветный осадок, который, однако, очень быстро, особенно при нагревании, чернеет с образованием сернистого металла; при этом появляется сильный запах горчичного масла.

Под действием спиртового раствора иода сульфокарбаминовокислая соль превращается в кристаллическое вещество: $C_{10}H_{16}N_2O_4S_4$. Я рассматриваю его как продукт окисления сульфокарбаминовой кислоты и приписываю ему следующую формулу:



Сульфокарбаминовокислую соль растворяют в спирте и добавляют спиртовый раствор иода до тех пор, пока он продолжает обесцвечиваться. После добавления воды, как правило, сразу же выпадает в осадок новый продукт, образуя кристаллическую массу; иногда он выпадает в виде маслянистого осадка, который затвердевает позднее. Выход составляет 65—70% теоретического. Для анализа вещество подвергают перекристаллизации из кипящего лигроина, который приходится брать из расчета 300—400 частей; при перекристаллизации получают длинные плоские иглы, которые высушивают в вакууме.

0,1947 г вещества: 0,2425 г CO_2, 0,0771 г H_2O;
0,2160 г вещества: 14,4 куб. см N (15°, 765 мм);
0,2335 г вещества: 0,6116 г $BaSO_4$.
$C_{10}H_{16}O_4N_2S_4$. Вычислено: C 33,71; H 4,49; N 7,86; S 35,95.
Найдено: C 33,96; H 4,40; N 7,86; S 36,02.

Это соединение плавится при 84°. Оно исключительно хорошо растворяется в теплом бензоле и хуже (постепенно) в спирте, этиловом эфире и лигроине. Вещество не имеет запаха, при кипячении в воде плавится и разлагается с появлением запаха горчичного масла.

Этиловый эфир аланина

Описанный еще Курциусом и Кохом хлоргидрат настолько хорошо растворим, что от его выделения лучше отказаться. Поэтому мы подвергали выпариванию солянокислый спиртовый раствор при сильно повышенном давлении, пользуясь баней, температура которой не превышала 35°; выпаривание проводили до получения сиропа. Осадок обрабатывали таким же образом, как и хлоргидрат сложного эфира гликоколла.

Сложный эфир аланина имеет точку кипения —48° при давлении 11 мм; его плотность $D_{12,5°} = 0,9846$. Выход достигает 80% теоретического в расчете на примененный аланин.

0,1905 г вещества: 0,3575 г CO_2, 0,1610 г H_2O;
0,2149 г вещества: 21,6 куб. см N (13°, 764 мм).
$C_5H_{11}NO_2$; Вычислено: C 51,28; H 9,40; N 11,97.
Найдено: C 51,13; H 9,39; N 11,94.

По запаху и реакциям это соединение весьма сходно со сложным эфиром гликоколла, отличаясь от последнего большей стойкостью. Лишь при стоянии в течение нескольких недель в условиях обычной температуры препарат изменяется: выпадают тонкие игловидные кристаллы, которые по точке плавления соответствуют давно известному лактимиду.

Такое же вещество образовывалось значительно быстрее при 24-часовом нагревании в закрытой пробирке при 180°. Выход при этом достигал половины взятого эфира, или 82% теоретического; продукт состоял из кристаллов, имеющих вид почти бесцветных длинных призм, с точкой плавления 274° (с поправкой 280°).

Данный метод предпочтительнее старых методов получения этого вещества, которые, как указывал сам Преу, дают плохой выход.

При спонтанном разложении эфира аланина или более высоких гомологов мне до сих пор не удалось наблюдать образования продуктов, дающих биуретовую реакцию, которые так легко образуются из эфиров гликоколла.

При многочасовом кипячении в десятикратном количестве воды с использованием обратного холодильника эфир аланина полностью омыляется, о чем свидетельствует исчезновение щелочной реакции; после выпаривания раствора остается аланин с количественным выходом.

Пикрат этилового эфира аланина очень хорошо растворим в теплой воде; он кристаллизуется из нее в виде тонких желтых игл, плавящихся при 168° (171° с поправкой).

Эти опыты ставились с использованием рацемического аланина, и потому можно рассматривать данный эфир как смесь *d*- и *l*-форм. При этом можно не сомневаться, что эфир обоих активных аланинов можно получить таким же способом и что он имеет такую же точку плавления.

Этиловый эфир α-аминомасляной кислоты

10 г тонко измельченной рацемической α-аминомасляной кислоты суспендируют в 50 мл абсолютного спирта и вводят дымящую соляную кислоту без охлаждения. После того как аминокислота в течение примерно 15 мин перейдет в раствор, последний около 10 мин нагревают на водяной бане, а затем охлаждают в специальной охлаждающей смеси. При этом хлоргидрат эфира выпадает в виде густой кашицеобразной массы, состоящей из тонких иглообразных кристаллов; влагу отсасывают, а осадок промывают холодным спиртом и эфиром. Выход составляет 12 г, или 74% теоретического. Из маточного раствора путем выпаривания при сильно повышенном давлении можно получить еще некоторое количество вещества. Соль растворяется в равном количестве воды при слабом нагревании, однако при охлаждении снова выпадает в виде бесцветных тонких иглообразных кристаллов; веще-

ство также кристаллизуется из горячего спирта. Для получения свободного эфира поступают так же, как и в случае гликоколла. Эта операция, однако, упрощается благодаря низкой растворимости данного продукта. Точка кипения этого сложного эфира при давлении 11 мм составляет 61,5°, а $D_{12,50} = 0{,}9655$. Вещество очень хорошо растворяется в воде, но при добавлении небольшого количества карбоната калия высаливается. Со всеми остальными обычными растворителями оно смешивается в любых соотношениях.

0,2043 г вещества: 0,4120 г CO_2, 0,1852 г H_2O;
0,1913 г вещества: 17,5 куб. см N (14°, 753 мм).
$C_6H_{13}O_2N$. Вычислено: C 54,96; H 9,92; N 10,69.
Найдено: C 55,00; H 10,06; N 10,60.

Этот эфир не обладает столь сильным щелочным запахом, как эфир гликоколла. Пикрат кристаллизуется из воды в виде мелких тонких кристаллов, имеющих вид призм, которые плавятся при 126° (с поправкой 127°).

Так же легко, как эфир α-аминомасляной кислоты, можно получить β-соединение, которое по опытам Рёдера (они будут подробней описаны ниже), кипит при 59—60° (давление 12,5 мм). С γ-аминомасляной кислотой, которая была получена в большом количестве из сукцинамида Й. Тафелем с помощью разработанного им прекрасного метода, соответствующий опыт не получился.

Как отмечал еще Тафель [17], этерификация протекает и в этом случае нормально, если кислоту суспендируют в пятикратном количестве спирта и добавляют соляную кислоту. γ-Аминомасляная кислота быстро переходит в раствор, если после этого раствор нагреть на водяной бане, то при последующем охлаждении образуется густая кашицеобразная масса тонких кристаллов хлоргидрата сложного эфира. Если, однако, попытаться получить свободный эфир, подвергнув всю массу выпариванию в вакууме, разложению щелочью, экстрагированию этиловым эфиром и перегонке в вакууме, то в результате образуется внутренний ангидрид γ-аминомасляной кислоты, пирролидон, с точкой кипения 133° при 12 мм.

3,6-диэтил-2,5-диаципиперазин, $C_4H_4O_2N_2(C_2H_5)_2$

Этот до сих пор неизвестный продукт выпадал после 24-часового нагревания эфира α-аминомасляной кислоты при 170° в виде блестящих бледно-желтых листочков, которые, после промывания этиловым эфиром, становились бесцветными. Выход составлял 83% теоретического. Для полной очистки достаточно было однократной перекристаллизации из горячего спирта, добавляемого примерно в 30-кратном количестве по весу. Кристаллы имели вид блестящих пластинок, которые под микроскопом выглядели ромбическими; они плавились при 265° (с поправкой), а при температуре на 2° ниже снова застывали.

[17] Ber. chem. Ges., 1900, 33, 2232.

0,2021 г вещества: 0,4185 г CO_2, 0,1484 г H_2O;
0,2033 г вещества: 28,2 куб. см N (15°, 762 мм).
$C_8H_{14}O_2N_2$. Вычислено: C 56,46; H 8,23; N 16,47.
Найдено: C 56,48; H 8,16; N 16,28.

Соединение очень хорошо растворяется в концентрированной соляной кислоте (удельный вес 1,19); в разбавленной — значительно хуже. В горячей воде оно растворяется очень плохо.

Этиловый эфир лейцина

Как уже упоминалось, хлоргидрат сложного эфира получил Рёман, причем как активную, так и неактивную его форму. Для получения свободного эфира пользуются избытком хорошо растворимого хлоргидрата. Для приготовления неактивного продукта удобнее всего применять синтетический лейцин.

20 г лейцина заливают 100 мл спирта и вводят в раствор дымящую соляную кислоту. Затем в течение 15 мин нагревают его на водяной бане и подвергают жидкость выпариванию под сильно пониженным давлением на бане, температура которой не превышает 35°; выпаривание производят до сиропа. Осадок растворяют в небольшом количестве воды, обрабатывают этиловым эфиром, охлаждают до 0° и добавляют постепенно избыток концентрированной NaOH. Эфирный раствор сложного эфира лейцина высушивают и после выпаривания этилового эфира подвергают перегонке в вакууме. Для анализа используют продукт, высушенный с помощью окиси кальция.

0,1772 г вещества: 0,3912 г CO_2, 0,1723 г H_2O;
0,2318 г вещества: 17,4 куб. см N (16°, 766 мм).
$C_8H_{17}O_2N$. Вычислено: C 60,38; H 10,70; N 8,80.
Найдено: C 60,21; H 10,80; N 8,85.

Выход чистого сложного эфира составляет 75—80% теоретического. Точка кипения при давлении 12 мм — 83,5°, при 18 мм — 88°, а при 761 мм — 196°. Удельный вес — $D_{17°} = 0,929$.

Вещество имеет своеобразный не очень сильный, но неприятный запах. При комнатной температуре оно растворяется в 23 частях воды; под действием концентрированной щелочи или соли, например карбоната калия, легко выпадает из раствора в осадок. В разбавленных минеральных кислотах он очень хорошо растворим, со спиртом, этиловым эфиром, бензолом и лигроином смешивается в любых пропорциях. Пикрат плохо растворим даже в горячей воде и кристаллизуется в виде желтых иголочек, часто образующих снопики; точка плавления 134° (136° с поправкой). Очень хорошо кристаллизуется также из небольшого количества горячей воды или спирта нейтральная соль *d*-винной кислоты. При этом образуются блестящие кристаллические пластинки, плавящиеся при 143° (с поправкой 145°) и не превращающиеся (или лишь очень редко превращающиеся) в соли сложных эфиров *l*- и *d*-лейцинов.

Для обратного превращения в лейцин необходимо в течение нескольких часов кипятить этот сложный эфир с 20-кратным количеством воды, применяя обратный холодильник; кипячение производят до тех пор, пока раствор не станет прозрачным и не исчезнет щелочная реакция. При выпаривании лейцин выпадает в виде кристаллов с количественным выходом. Омыление можно произвести также путем растворения сложного эфира в избытке соляной кислоты с последующим выпариванием до тех пор, пока при пробе со щелочью не перестанет выпадать сложный эфир; при этом получают солянокислый лейцин.

Этиловый эфир *l*-лейцина

Его получают точно так же из природного лейцина. Точка кипения, как и следовало ожидать, на основании опыта со сложными эфирами винной кислоты, такая же, как и у неактивного продукта.

Для определения оптической активности используют чистый эфир; в 1 дм пробирке $[\alpha]_D^{20°} = +13{,}1°$.

При омылении этого сложного эфира получают лейцин, который при растворении в 20%-ной соляной кислоте в концентрации 4,48% дает $[\alpha]_D^{20°} = +17{,}86°$; эта величина удовлетворительно совпадает с приведенной Э. Шульце для чистого лейцина: +17,5°. Из этого следует, что при этерификации не происходит рацемизации.

Пикрат активного сложного эфира лейцина выпадает из воды в виде неправильно расположенных, местами сросшихся между собой иглообразных кристаллов, точка плавления 128° (129,5° с поправкой).

Получение чистого лейцина при помощи сложного эфира

Тот, кто когда-либо пытался получить лейцин по старым прописям из вещества рога или сухожилий, убедился в чрезвычайной трудности его очистки. Получив, путем многократной перекристаллизации, внешне вполне удовлетворительные препараты, при оптическом исследовании убеждаются, что в действительности в них присутствуют примеси. Мне не удалось таким образом получить продукт, который Й. Маутнер [18] и Э. Шульце [19] использовали для определения оптической активности чистого лейцина. Я полагаю поэтому, что ранее лишь очень немногие химики и физиологи имели совершенно очищенный активный лейцин, этим я склонен объяснить противоречивые данные о растворимости лейцина и о точке плавления его производных. Много позже было показано, что чистый лейцин довольно легко получить из конглютина и казеина, а с тех пор как казеин появился в продаже, его стали использовать для получения этой аминокислоты. Но и при этом приходится часто прибегать к повторной кристаллизации (что связано с боль-

---

[18] Z. physiol. Chem., 1883, 7, 222.
[19] Z. physiol. Chem., 1884, 9, 100.

шими потерями), чтобы получить препарат, пригодный для точного определения оптической активности.

Все эти трудности устраняются при использовании метода этерификации, так как примеси, присутствующие в неочищенном лейцине, можно удалить либо осаждением, либо дробной перегонкой сложного эфира и за несколько часов добиться того, на что прежде уходили недели. Так, описанный выше активный сложный эфир лейцина, из которого путем омыления получали лейцин с соответствующей оптической активностью, был выделен из неочищенного лейцина, который готовили из казеина и осаждали из маточного раствора всего лишь однократной кристаллизацией.

С помощью этого метода удавалось получить почти чистый лейцин даже из вещества рога. Поскольку этот опыт одновременно может служить доказательством того, что данный метод пригоден для обнаружения новых кислот, я хотел бы описать его более подробно.

1 кг измельченного вещества рога, подвергнутого разложению серной кислотой по методу Шванерта, дает 75 г неочищенного лейцина при первой и 40 г при второй кристаллизации. Первая фракция подвергается этерификации описанным для чистого лейцина способом, а остающаяся после выпаривания эфира темная маслянистая жидкость подвергается перегонке при давлении 11 мм. При этом получены следующие фракции:

83—85° 29 г
85—95° 4,5 г

В качестве осадка в не очень большом количестве остается темная вязкая масса, которая при более высокой температуре подвергается разложению. При повторной перегонке главная фракция дает 22 г кипящего при постоянной температуре эфира с удельным вращением $[\alpha]_D^{20°} = +12,84°$. Путем омыления водой из этой массы получают лейцин, который на вид кажется вполне удовлетворительным, при элементарном анализе дает соответствующие величины, однако не полностью очищен, так как удельное вращение его солянокислого раствора составляет +18,5 (вместо 17,8°).

Из второй фракции неочищенного лейцина было выделено всего 6,5 г сложного эфира лейцина. Общий выход составлял, таким образом, 35 г. Если учесть потери, связанные с этерификацией чистых аминокислот, то из приведенных величин следует, что в 120 г неочищенного лейцина содержится всего 40 г чистого вещества. Упомянутая высококипящая фракция сложного эфира обладает более высокой оптической активностью —$[\alpha]_D^{20°} = +17,6$, и содержит кроме лейцина другую аминокислоту, которая, к сожалению, до сих пор не была получена в полностью очищенном виде. Анализ регенерированного из сложного эфира и многократно кристаллизованного соединения указывает с наибольшей вероятностью на аминовалериановую кислоту, присутствие которой в роговом веществе до сих пор никогда не отмечалось.

Полученный при фракционировании сложного эфира главный отгон образовывал при длительном стоянии твердую белую массу, обладавшую сильно выраженной биуретовой реакцией. Так как подобное превращение

характерно для сложного эфира гликоколла, я склонен думать, что при гидролизе вещества рога образуется в небольшом количестве гликоколл.

С помощью этого же метода я изучал продукты расщепления казеина, а в содружестве со Скита — фиброина шелка. В первом случае кроме наблюдавшихся ранее моноаминокислот были обнаружены фенилаланин, α-пирролидинкарбоновая кислота и различные другие аминокислоты, состав которых еще предстоит установить. Из фиброина был также получен фенилаланин и, кроме того, новая кислота, сложный эфир которой имел точку кипения 130—140° при давлении 10 мм. Подробные сообщения об этом будут опубликованы в «Zeitschrift für physiologische Chemie». Я приступил также к работе с глутином и фибрином крови и намереваюсь включить в круг своих исследований многие белки.

Получение лейцинимида (3,6-диизобутил-2,5-диацилпиперазина)

Как уже упоминалось, лейцинимид легче всего получить путем нагревания сложного эфира, причем удобнее всего для этой цели пользоваться синтетическим неактивным эфиром. Если такой эфир нагревать в течение 24 ч в закрытой пробирке при 180—190°, то после охлаждения в пробирке окажутся бледно-желтые кристаллы, которые при промывании этиловым эфиром становятся бесцветными. Выход составил 63% теоретического, причем из эфирного раствора удавалось получить еще 12% неизмененного эфира лейцина. Для полной очистки достаточно произвести однократную перекристаллизацию из кипящего спирта.

0,1945 г вещества: 0,4537 г CO_2; 0,1700 г H_2O,
0,2055 г вещества: 22,4 N (20,5°, 754 мм).
$C_{12}H_{22}O_2N_2$. Вычислено: C 63,71; H 9,73; N 12,39.
Найдено: C 63,62; H 9,71; N 12,34.

Чистое вещество плавится при 271° (с поправкой). Такое же соединение образуется при аналогичных условиях из активного лейцинового эфира; при этом явно происходит рацемизация.

Производные пиперазина образуются очень медленно уже при более низкой температуре. В препарате, сохранявшемся при обычной температуре, через несколько месяцев были обнаружены тонкие иглы (в небольшом количестве), которые были легко идентифицированы по точке плавления. Та же реакция происходит быстро в спиртовом растворе в присутствии этилата натрия.

Если нагреть 1 часть эфира в растворе из 0,15 частей натрия в 2 частях спирта (20 мин на водяной бане), то образуется желтая жидкость с зеленоватой флуоресценцией, из которой при добавлении воды выпадает неочищенный лейцинимид; его количество составляет примерно половину количества взятого эфира, но при перекристаллизации из спирта это количество уменьшается до 1/4. Поэтому данный метод не стоит рекомендовать для получения производных пиперазина.

Активный бензолсульфолейцин

После того как я кратко описал [20] неактивное соединение с точкой плавления 146°, я сообщил, что Хедину [21] удалось получить бензолсульфолейцин с точкой плавления 86°. Большую разницу в точках плавления можно было объяснить тем, что Хедин, по всей вероятности, пользовался природным, а следовательно активным лейцином. Представлялось желательным повторить данный опыт. Я использовал для этого чистый лейцин с соответствующей оптической активностью, который был получен из казеина; в остальном соблюдались те же условия, что и при работе с неактивным веществом, только количество бензолсульфохлорида без ущерба для выхода соответствовало полуторному количеству лейцина. Препарат для анализа подвергали кристаллизации из бензола.

0,2044 г вещества: 0,3961 г CO_2, 0,1186 г H_2O.
$C_{12}H_{17}NO_4$. Вычислено: C 53,13; H 6,27.
Найдено: C 52,86; H 6,44.

Вещество кристаллизуется также из горячей воды, образуя при этом кристаллы в виде тонких игл, часто слипающихся в кустообразные друзы; кристаллы плавятся при 119—120° (с поправкой). Из бензола оно кристаллизуется в виде плоских срезанных призм. Для оптических измерений использовали щелочной раствор, содержащий 4 мл нормальной KOH, 1,085 г вещества в 10,9138 г жидкости, т. е. 9,94%; удельный вес — 1,038. Вращение на 8,05° влево (пробирка в 2 дм, 20°, натриевая лампа); отсюда $[\alpha]_D^{20°} = -39,0°$. Более низкая точка плавления активной формы указывает на то, что неактивная представляет собой истинно рацемическое соединение. В отношении значительных расхождений с данными Хедина, я полагаю, что установленная им низкая точка плавления обусловлена тем, что в его лейцине содержались примеси, метод выявления которых был разработан лишь в самое последнее время.

Неактивный ацетиллейцин

При смешивании сложного эфира с трехкратным количеством ангидрида уксусной кислоты происходит нагревание. Для окончания реакции смесь нагревали в течение часа на водяной бане, а затем многократно выпаривали со спиртом для удаления ангидрида уксусной кислоты. При этом оставалась маслянистая жидкость — эфир ацетиллейцина. Жидкость нагревали с разбавленной натриевой щелочью до растворения и насыщали с небольшим избытком серной кислотой. После охлаждения выпадал кристаллический осадок ацетиллейцина. Выход составлял примерно $^2/_3$ взятого эфира лейцина. Для анализа производили перекристаллизацию из пятикратного количества горячей воды: при этом выпадали кристаллы в виде тонких бесцветных игл; осадок высушивали над серной кислотой.

[20] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2370.
[21] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 3197.

0,2031 г вещества· 0,4126 г CO_2, 0,1591 г H_2O;
0,2227 г вещества: 16,0 куб. см N (17°, 764 мм).
$C_8H_{15}O_3N$. Вычислено: C 55,50; H 8,67; N 8,09.
Найдено: C 55,40; H 8,70; N 8,38.

Вещество, соответствующее ацетилгликоколлу, плавится при 161° (с поправкой). Оно хорошо растворимо в спирте, но плохо в эфире. Соль, образованная со щелочным металлом, хорошо растворима в воде.

Этиловый эфир неактивной нормальной α-аминокапроновой кислоты

Это соединение получают точно так же, как и сложный эфир лейцина. Его точка кипения несколько выше —90—91° (при давлении 11 мм). $D_{17^\circ} = 0{,}9335$.

0,1754 г вещества: 0,3872 г CO_2, 0,1692 г H_2O;
0,1949 г вещества: 15,1 N (17°, 751 мм).
$C_8H_{17}NO_2$. Вычислено: C 60,38; H 10,69; N 8,80.
Найдено: C 60,21; H 10,72; N 8,88.

Запах у этого вещества не такой неприятный, как у эфира лейцина. Растворимость такая же. Этот эфир легко высаливается из водного раствора при добавлении карбоната калия.

Пикрат эфира осаждается из теплой воды в виде кристаллических призм, точка плавления которых 123° (124° с поправкой).

3,6-дибутил-2,5-диаципиперазин

Получается так же, как и производное лейцина. Для растворения этого вещества требуется около 80 частей кипящего спирта; оно кристаллизуется из этого раствора в виде бесцветных пластинок, которые плавятся при 268° (с поправкой).

0,2035 г вещества: 0,4736 г CO_2, 0,1743 г H_2O;
0,2337 г вещества: 24,1 куб. см N (16°, 760 мм).
$C_{12}H_{22}O_2N_2$. Вычислено: C 63,71; H 9,73; N 12,39.
Найдено: C 63,47; H 9,52; N 12,56.

Неактивный этиловый эфир фенилаланина

В качестве исходного продукта использовался гидрохлорат синтетического фенил-α-аланина. Эфир, выделенный как обычно, кипит при 143° (давление 10 мм). $D_{15^\circ} = 1{,}065$.

0,2241 г вещества: 0,5600 г CO_2, 0,1561 г H_2O;
0,2104 г вещества: 12,8 куб. см N (18°, 754 мм).
$C_{11}H_{15}O_2N$. Вычислено: C 68,39; H 7,77; N 7,25.
Найдено: C 68,15; H 7,74; N 6,97.

Густая маслянистая жидкость обладает очень слабым запахом. В воде она плохо растворяется. Пикрат этого эфира растворяется хуже пикратов описанных выше эфиров. Он кристаллизуется в виде плоских призм, плавящихся при 154° (156,5° с поправкой).

Для превращения в производное пиперазина данный эфир надо нагревать в течение 24 ч при 180° в закрытой пробирке. Выход составляет 75% теоретического. Продукт настолько чист, что достаточно однократной перекристаллизации из ледяного уксуса. Точка плавления (300°), а также другие свойства соответствуют описанию, данному Эрленмейером и Липпом для фенилацетимида.

Этиловый эфир *l*-тирозина

Лилиенфельд, который еще раз после Курциуса описал это соединение, приводит точку плавления 108—109° и описывает внешнюю форму кристаллов; он не сообщает, однако, ничего об анализе и о других свойствах этого соединения. То же можно сказать и о сообщении Рёмана [22], который отметил лишь точку плавления солянокислого сложного эфира.

Для получения этого эфира 5 г тирозина заливали 35 мл спирта и вносили в раствор дымящую соляную кислоту, пока не происходило растворение. Выход будет выше, если после этого добавить двойной объем спирта, подвергнуть раствор многочасовому кипячению с обратным холодильником и отогнать затем спирт при пониженном давлении. Для осаждения эфира осадок заливают водой, добавляют к раствору избыток карбоната калия и встряхивают с эфиром уксусной кислоты. При выпаривании раствора происходит кристаллизация эфира тирозина, причем первая фракция представляет собой бесцветные кристаллы, а более поздняя — коричневатые. Выход достигает примерно 85% теоретического. Для полной очистки производят перекристаллизацию из эфира уксусной кислоты с добавлением животного угля.

0,2014 г вещества: 0,4655 г CO_2, 0,1284 г H_2O;
0,2202 г вещества: 13,0 куб. см N (19°, 756,5 мм).
$C_{11}H_{15}O_3N$. Вычислено: C 63,16; H 7,18; N 6,70.
Найдено: C 63,04; H 7,08; N 6,75.

Этот сложный эфир образует бесцветные плоские призмы с точкой плавления 108—109° (с поправкой), что согласуется с данными Лилиенфельда. Он очень плохо растворим в холодной воде, несколько лучше в горячей, также плохо в эфире, но, напротив, очень хорошо в спирте. Для растворения в кипящем бензоле и уксусном эфире требуется трехкратное количество растворителя. В виде фенола он растворяется в щелочах, но не в карбонатах щелочных металлов.

Для определения удельного вращения служил раствор в абсолютном спирте, содержащий 4,86%. Этот раствор в клювете в 2 дм (при 20°, натрие-

[22] Ber. chem. Ges., 1897, 30, 1979.

вый свет) давал вращение на 1,59% вправо и имел удельный вес 0,805. Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = +20{,}4°$.

При нагревании этого эфира в течение 24 ч при 180° он превращался в производное пиперазина, которое образовывало сначала желтую плотную массу. Эта масса растворялась в холодной разбавленной щелочи и осаждалась кислотой. Выход составил 85% теоретического. Полученный продукт плохо растворялся во всех обычных растворителях.

Этиловый эфир саркозина

Поведение саркозина показывает, что и вторичные аминокислоты легко поддаются этерификации.

Если суспендировать 5 г измельченного в порошок саркозина в 25 мл спирта и пропустить в раствор до насыщения сильную струю соляной кислоты, без охлаждения, то постепенно происходит растворение. Полученную жидкость кипятят затем в течение 1—2 ч с обратным холодильником, а затем выпаривают при сильно пониженном давлении до консистенции сиропа; осадок, как и в описанных выше случаях, подвергают обработке щелочью и карбонатом калия при низкой температуре, получая таким образом свободный эфир. Его температура кипения 43 ° при давлении 10 мм; выход чистого продукта составил 52% теоретического. $D_{15\,5°} = 0{,}971$.

0,1811 г вещества: 0,3381 г CO_2. 0,1524 г H_2O;
9,2156 г вещества: 23 куб. см N (17,5°, 759 мм).
$C_5H_{11}O_2N$. Вычислено: C 51,28; H 9,40; N 11,97.
Найдено: C 50,92; H 9,34; N 12,33.

По запаху, растворимости и точке кипения это соединение почти не от-отличается от эфира гликоколла.

Пикрат сложного эфира саркозина выпадает из воды в виде кристаллов, имеющих вид хорошо сформированных игл длиной в несколько сантиметров; их точка плавления 147° (149,5° с поправкой).

Активный этиловый эфир аспарагиновой кислоты

Солянокислую соль этого эфира получили еще Курциус и Кох [23]. Далее Кёрнер и Меноцци [24], подвергая нагреванию с аммиаком эфир фумаровой или малеиновой кислоты, получили при перегонке под пониженным давлением маслянистую жидкость, которую они, не приводя данных анализа, назвали нейтральным эфиром аспарагиновой кислоты. Несомненно одно, что синтезированный ими продукт был оптически неактивен.

Для получения активного эфира 10 г аспарагиновой кислоты, выделенной путем перекристаллизации из имеющегося в продаже препарата, суспенди-

[23] Ber. chem. Ges., 1885, 18, 1294.
[24] Gaz. chim. ital., 17, 226.

ровали в 50 мл абсолютного спирта и пропускали через раствор дымящую соляную кислоту; затем жидкость в течение часа кипятили с обратным холодильником и, наконец, выпаривали при пониженном давлении и низкой температуре; при этом осаждались кристаллы хлоргидрата в виде шелковистых игл. Осадок растворяли в небольшом количестве воды и выделяли эфир при низкой температуре с помощью карбоната калия и этилового эфира; для высушивания пользовались сульфатом натрия. Полученный эфир кипел при 126,5° (давление 11 мм); выход составил 62% теоретического. D_{17° = = 1,089. Удельное вращение $[\alpha]_D^{20^\circ} = -9{,}46^\circ$.

0,2379 г вещества: 0,4416 г CO_2, 0,1693 г H_2O;
0,2796 г вещества: 18,5 N (18°, 757 мм).
$C_8H_{15}O_4N$. Вычислено: C 50,79; H 7,94; N 7,41.
Найдено: C 50,63; H 7,97; N 7,61.

Этот эфир образует бесцветную густую жидкость, которая в любых пропорциях смешивается со спиртом, эфиром и бензолом; она также хорошо растворима в лигроине. Из раствора соли эфир освобождается под действием карбонатов щелочных металлов.

Он очень хорошо растворяется в воде, но быстро высаливается добавлением небольшого количества карбоната калия.

В противоположность эфирам одноосновных аминокислот этот эфир при многочасовом кипячении с водой не превращается обратно в аспарагиновую кислоту, а претерпевает более сложное превращение. При этом в небольшом количестве образуется маслянистое вещество с приятным запахом, а в качестве главного продукта — хорошо растворимая в воде кислота, которая при выпаривании сначала остается в виде сиропа, а затем приобретает консистенцию мази, представляя собой, по-видимому, смесь обоих эфиров кислот.

Обратное превращение в аспарагиновую кислоту легко и быстро происходит при одно-двухчасовом нагревании нейтрального эфира с избытком баритовой воды на водяной бане. После осаждения барита серной кислотой и выпаривания фильтрата остается аспарагиновая кислота с почти количественным выходом и в почти очищенном состоянии. Я привел это все так подробно, чтобы показать возможность использования метода этерификации для выделения аспарагиновой кислоты из сложных смесей.

Активный диэтиловый эфир глутаминовой кислоты

Для этого опыта служила чистая активная глутаминовая кислота из казеина. Процедура аналогична описанной для аспарагиновой кислоты; при этом использовали несколько больше спирта — на 10 г кислоты — 75 мл; затем раствор насыщали соляной кислотой, добавляли двойной объем спирта и кипятили 3 ч с обратным холодильником. Хлоргидрат этого эфира с большим трудом подвергался кристаллизации, чем в случае эфира аспарагиновой кислоты; при выпаривании солянокислого спиртового раствора кристаллы не выпадали. Выход чистого эфира глутаминовой кислоты составлял 66% теоре-

тического. Точка кипения 139—140° при давлении 10 мм. $D_{17°} = 1,0737$. $[\alpha]_D^{20°} = +7,34°$.

0,2184 г вещества: 0,4258 г CO_2, 0,1667 г H_2O;
0,1957 г вещества: 11,6 куб. см N (18°, 756 мм).
$C_9H_{17}O_4N$. Вычислено: C 53,20; H 8,37; N 6,89.
Найдено: C 53,17; H 8,48; N 6,81.

По остальным свойствам этот эфир очень сходен с эфиром аспарагиновой кислоты; особого упоминания заслуживает его очень хорошая растворимость в воде.

В заключение я хотел бы выразить свою глубокую благодарность О. Вольфу за превосходную помощь, какую он оказал мне в этой работе.

О НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОКОЛЛА *

Мысль о том, что аминокислоты, полученные в результате гидролиза белковых веществ, способны путем образования ангидридов снова объединяться в крупные комплексы, подвергалась экспериментальной проверке многими исследователями. Достаточно напомнить об ангидриде аспарагиновой кислоты, описанном Шаалем [1], его превращении, с одной стороны, в коллоидную полиаспарагинмочевину (Гримо) [2], с другой — в полиаспарагиновую кислоту (Г. Шифф) [3], далее об опытах Шютценберже [4] по соединению различных аминокислот (лейцина и лейцеина) с мочевиной путем нагревания с ангидридом фосфорной кислоты, об аналогичных наблюдениях Лилиенфельда [5] над действием бисульфата калия, формальдегида и других конденсирующих средств на смесь сложных эфиров аминокислот и, наконец, о данных Бальбьяно и Фрасчатти [6] о превращении гликоколла в роговидный ангидрид при нагревании с глицерином. Однако все описанные выше продукты представляли собой аморфные, недостаточно хорошо идентифицированные вещества, о структуре которых можно сказать столь же мало, сколь и о степени их родства с природными белками.

При желании добиться в этой сложной области сколько-нибудь точных результатов необходимо сначала найти метод, с помощью которого можно было бы последовательно соединять в ряд через определенные промежуточные продукты молекулы различных аминокислот.

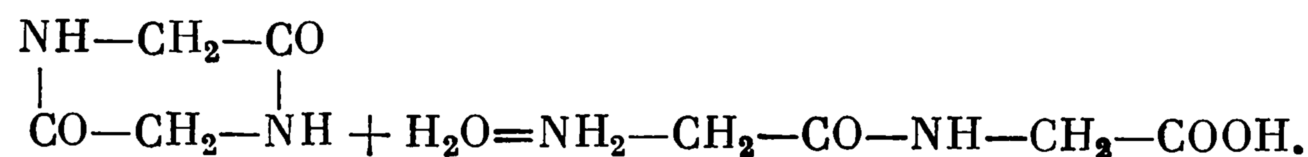
С этой точки зрения определенный интерес должны представлять следующие наблюдения, которые мы считаем еще несовершенной попыткой систематического соединения аминокислот в цепи.

Известно, что α-аминокислоты способны превращаться в кристаллизующиеся бимолекулярные ангидриды, которые сейчас обычно именуют диаципиперазинами и самым старым представителем которых служит так называемый лейцинимид. Как показал недавно [7] один из нас, эти продукты легче всего получить из сложных эфиров аминокислот. Исходным веществом в наших исследованиях послужил самый простой член этого ряда — глицинангидрид, подробно изученный Курциусом и Гебелем [8].

---

[1] Ann., 1871, **157**, 24.
[2] Bull. soc. chim., 1882, 38, 64.
[3] Ann., 1898, **303**, 183; 1899, **307**, 231.
[4] Recheches sur la synthèse des matieres albuminoides et proteiques.— C. r. Acad. sci., 1888, **106**, 1407; 1891, **112**, 198.
[5] Dubois' Archiv, 1894, 555, 383.
[6] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2323; 1901, **34**, 1501.
[7] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 435.
[8] J. prakt. Chem., 1888, (2), **37**, 173.

При кратковременном кипячении этого вещества с концентрированной соляной кислотой происходит расщепление пиперазинового кольца и образуется хлоргидрат аминокислоты, имеющей формулу $C_4H_8N_2O_3$. Мы представляем себе этот процесс следующим образом:



$$\begin{array}{l} NH-CH_2-CO \\ | \qquad\qquad\quad | \\ CO-CH_2-NH \end{array} + H_2O = NH_2-CH_2-CO-NH-CH_2-COOH.$$

Стало быть, это соединение является первичным ангидридом гликоколла и может рассматриваться как родоначальник давно известного гиппурилглицина [9]. Поскольку оно служит исходным продуктом для многих более сложных веществ, нам представляется необходимым подобрать для него короткое название. Слово «гликоколл» для этого мало подходит. Мы обратились поэтому к применяемому на равных названию глицин и назвали радикал NH_2-CH_2-CO «глицилом», а приведенное выше соединение — глицилглицином.

Столь же легко, как и в случае свободных аминокислот, при кипячении глицинангидрида со спиртовым раствором соляной кислоты можно получить его сложный эфир $NH_2-CH_2-CO-NH-CH_2-CO_2-CO_2C_2H_5$.

Как кислота, так и ее сложный эфир имеют выраженную тенденцию снова превращаться в глицинангидрид. Глицилглицин отличается, далее, высокой реакционной способностью группы NH_2. Так, воздействуя фенилизоцианатом в щелочном растворе, мы из обоих соединений получали $C_6H_5-NH-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH_2-COOH$. Этот эфир в присутствии соды легко соединяется с эфиром хлоругольной кислоты, причем образуется соединение состава $C_2H_5O-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH_2-COOC_2H_5$, которое мы назвали эфиром карбэтоксилглицилглицина. Если на последний воздействовать аммиаком, образуется вещество $C_7H_3N_3O_4$ которое, по-видимому, имеет структуру $NH_2-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH_2-CO_2C_2H_5$ и потому должно именоваться эфиром карбамидоглицилглицина. Подобно биурету, это вещество дает с NaOH и солями меди красивое красно-фиолетовое окрашивание и напоминает этим соединение, которое Курциус и Гёбель описали под именем «биуретового основания».

Мы попытаемся, действуя аналогичным образом, составить более длинные цепи из гликоколла и мочевины и использовать для подобных соединений также другие аминокислоты.

Подобно глицинангидриду, к превращению в новый продукт при кипячении со спиртовым раствором соляной кислоты способен и аланинангидрид; этот продукт, по всей вероятности, является аналогом эфира глицилглицина, и мы надеемся, что нам удастся таким же образом получить аналогичные продукты из многих α-аминокислот.

---

[9] *Curtius.*— J. prakt. Chem., 1882, (2) 26, 175.

Глицинангидрид (диаципиперазин)

Необходимость в получении больших количеств ангидрида заставила нас изменить метод Курциуса и Гёбеля, которые либо растворяли сложный эфир глицина в четырехкратном количестве воды, либо добавляли окись серебра к водному раствору хлоргидрата. Мы предпочитаем применять свободные сложные эфиры, которые легко получить из хлоргидрата с помощью щелочи [10].

К 100 г глицинового эфира добавляют при охлаждении 60 г воды и оставляют смесь на 1—2 дня при комнатной температуре. При этом ангидрид выпадает в виде хорошо сформированных кристаллов. Их отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной воды и сушат в вакууме над серной кислотой. Выход составляет примерно 37 г, или 67% теоретического.

Ангидрид представляет собой настолько слабое основание, что его соль разлагается под действием даже воды или щелочи. Если растворить ее, например, в небольшом количестве холодной дымящей соляной кислоты, а затем добавить спирт, то произойдет выпадение ангидрида. Курциус и Гёбель получали хлорплатинат и подвергали его анализу, однако и эта соль, как мы убедились, разлагается уже под действием воды. Эти же исследователи считали, что им удалось получить устойчивый хлоргидрат путем кипячения с крепкой соляной кислотой, однако результатов анализа они не приводят. Мы же убедились в том, что эта устойчивая к воде соль не является производным глицинового ангидрида, а представляет собой хлоргидрат глицилглицина.

Глицилглицин, $NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH$

Глициновый ангидрид растворяется в холодной соляной кислоте (удельный вес 1,19), но легко может быть снова получен из этого раствора как путем осаждения спиртом, так и быстрым выпариванием в вакууме. Если же оставить солянокислый раствор на несколько дней при комнатной температуре, то хлоргидрат глицилглицина выпадает в виде кристаллов сантиметровой величины. Значительно быстрее это превращение осуществляется при нагревании.

Поэтому для получения глицилглицина тонко измельченный порошок глицинового ангидрида нагревают быстро до кипячения с шестикратным (по весу) количеством дымящей соляной кислоты (удельный вес 1,19); кипятят в течение одной минуты; за это время должно произойти полное растворение. При быстром охлаждении хлоргидрат глицилглицина выпадает в виде густой кашицеобразной массы, состоящей из кристаллов в виде тонких игл. Маточный раствор снова кипятят в течение одной минуты и при охлаждении производят вторую кристаллизацию. Выход составляет более 88% теоретического.

Как показал опыт, эта соль плохо растворима в крепкой соляной кислоте и, напротив, легко растворяется в чистой воде. В спирте она почти нераство-

---

[10] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 436. При обработке больших количеств выход составляет примерно 80% теоретического.

рима даже при нагревании. Для анализа ее перекристаллизовывали из горячего 95%-ного спирта и высушивали при 70°. Полученные величины более всего соответствуют формуле нейтрального солянокислого глицилглицина + + 1 молекула воды.

0,2004 г вещества: 0,1901 г CO_2, 0,1081 г H_2O;
0,2093 г вещества: 27,7 куб. см N (20°, 746 мм);
0,2190 г вещества: 0,1686 г AgCl.
$C_4H_8O_3N_2$, HCl + H_2O. Вычислено: C 25,73; H 5,90; N 15,01; Cl 19,03.
Найдено: C 25,86; H 5,99; N 14,85; Cl 19,09.

Определение кристаллизационной воды, которая начинает улетучиваться при 110°, но полностью не удаляется даже после пятичасового нагревания, окончательно не производилось.

Превращение соли в свободную аминокислоту осуществимо при действии взятого по расчету количества щелочи на концентрированный водный раствор; однако при применении окиси серебра выход значительно выше. Для этой цели 1 часть соли растворяют в 25 частях холодной воды, добавляют 0,8 части тонко измельченной окиси серебра (несколько меньше, чем по расчету), сильно встряхивают, пока не выпадет весь хлор, фильтруют и измельчают хлористое серебро тепловатой водой. Слив водные фильтраты, освобождают их от серебра с помощью сероводорода, выпаривают на водяной бане до $^1/_5$ первоначального объема и в горячем виде добавляют спирт до помутнения. При охлаждении глицилглицин выпадает в виде кристаллических пластинок с перламутровым блеском; промыв кристаллы спиртом и эфиром, высушивают их для анализа при 100°.

0,1849 г вещества: 0,2478 г CO_2, 0,1012 г H_2O;
0,1164 г вещества: 21,0 куб. см N (15°, 772 мм).
$C_4H_8O_3N_2$. Вычислено: C 36,36; H 6,06; N 21,21.
Найдено: C 36,55; H 6,08; N 21,45.

При быстром нагревании в капиллярной пробирке вещество сначала темнеет, а затем, не плавясь, разлагается при температуре от 215 до 220°.

Оно легко растворимо в горячей воде, значительно хуже — в холодной, но, однако, все же много лучше, чем глицинангидрид. В спирте оно растворяется плохо, в эфире совсем не растворяется. С соляной кислотой образует хлоргидрат. Аминокислота при нагревании растворяет окись меди, находящуюся в водной суспензии, образуя темно-синюю жидкость. При выпаривании этой жидкости медная соль выпадает в виде темно-синей кристаллической массы, состоящей из мелких призм; масса эта легко растворяется даже в холодной воде. По характеру взаимодействия с окисью меди легко отличить глицилглицин от глицинового ангидрида. Если водный раствор последнего кипятить примерно полминуты с окисью меди, то фильтрат почти не окрашивается.

Глицилглициновый эфир, $NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2C_2H_5$

Если 10 г очень тонко измельченного порошка глицинового ангидрида суспендировать в 270 мл абсолютного спирта, произвести насыщение при охлаждении газообразной соляной кислотой, а затем нагреть быстро на водяной бане до кипения, часто встряхивая, то образуется прозрачный раствор. Если теперь его быстро охладить, то происходит кристаллизация солянокислого эфира глицилглицина в виде тонких блестящих игл. После стояния в течение 1 ч при 0° кристаллическую массу отфильтровывают, промывают спиртом и эфиром и высушивают над натронной известью. При описанных условиях выход составляет примерно 80% теоретического. Если же кипятить солянокислый раствор больше, чем это необходимо, наблюдаются потери, связанные с расщеплением эфира глицилглицина; при длительном кипячении образуется такое большое количество эфира гликоколла, что при охлаждении одновременно выпадает и его хлоргидрат.

При быстром нагревании в капиллярной пробирке солянокислый эфир глицилглицина плавится с разложением при температуре 182° (с поправкой). Он хорошо растворим в воде, очень хорошо растворяется в кипящем спирте, но плохо — в холодном. Для анализа его подвергали кристаллизации из горячего спирта и высушивали при 100°.

0,1307 г вещества: 0,1747 г CO_2, 0,0776 г H_2O;
0,1987 г вещества: 24,4 куб. см N (13,5°, 760 мм).
$C_6H_{12}O_3N_2$, HCl. Вычислено: C 36,62; H 6,61; N 14,24.
Найдено: C 36,45; H 6,60; N 14,51.

Такая же соль образуется из глицилглицина при нагревании со спиртовым раствором соляной кислоты.

Для получения свободного эфира 14 г порошкообразного хлоргидрата заливают 10 мл воды и 30 мл хлороформа и в сильно охлажденную смесь при интенсивном встряхивании постепенно добавляют 7 мл NaOH (содержат 2,8 г NaOH). Наконец, добавляют избыток сухого карбоната калия, чтобы по возможности произвести высаливание сложного эфира, и одновременно хлороформ. Слив раствор хлороформа, осадок еще трижды обрабатывают таким же количеством хлороформа. Соединив хлороформные экстракты, высушивают с помощью сульфата натрия, выпаривают до 15 мл и добавляют примерно 80 мл петролейного эфира. При этом эфир глицилглицина выпадает в виде кристаллических тонких игл, которые легко подвергаются очистке повторным растворением в хлороформе и осаждением петролейным эфиром. Выход составляет 9 г, или 78% теоретического. Потери, как и всегда в подобных случаях, обусловлены высокой растворимостью и нестойкостью сложного эфира.

Препарат высушивали для анализа над едким кали в вакууме, предварительно промыв его эфиром.

0,2860 г вещества: 0,4704 г CO_2, 0,1860 г H_2O;
0,2015 г вещества: 30,6 куб. см N (14°, 754 мм).
$C_6H_{12}O_3N_2$. Вычислено: C 45,00; H 7,5; N 17,50.
Найдено: C 44,86; H 7,2; N 17,72.

Этот сложный эфир плавится при 88—89° (с поправкой). Он очень хорошо растворим в воде, давая сильно щелочную реакцию, и также хорошо в хлороформе и спирте, несколько хуже в ацетоне и очень плохо в эфире.

Данный сложный эфир отличается своей склонностью снова превращаться в глицинангидрид путем отщепления спирта. Такое превращение происходит, например, при хранении водного раствора при комнатной температуре. Уже через полчаса большая часть сложного эфира разлагается, и, если раствор не был разбавленным, образуется большое количество глицинангидрида.

Еще легче этот сложный эфир разлагается под действием спиртового раствора аммиака. Если 0,5 г этого эфира растворить в 5 мл спирта, который был при 0° насыщен аммиаком, то уже через несколько мгновений начинается кристаллизация глицинового ангидрида, в результате чего жидкость превращается в кашицеобразную массу. Его количество составляло примерно 90% теоретического. Чистоту продукта контролировали определением азота.

Вычислено: N 24,56.
Найдено: N 24,37.

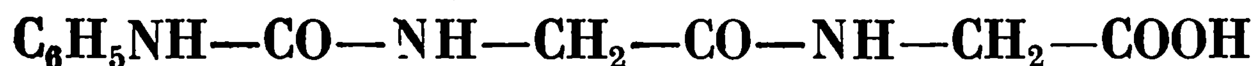
Подобно аммиаку, на эфир глицилглицина действует этилат натрия в спиртовом растворе.

Он вызывает превращение в глицинангидрид просто при нагревании. Если же нагревание производить быстро и до более высокой температуры, то при 190° образуется газ и одновременно белый кристаллический продукт, содержащий кроме большого количества глицинангидрида некоторое количество вещества, дающего со щелочью и солями меди биуретовое окрашивание; это вещество, по-видимому, идентично «биуретовому основанию» Курциуса и Гёбеля.

Даже при хранении в высушенном состоянии этот сложный эфир сравнительно быстро изменяется, в чем легко убедиться по растворимости в хлороформе или спирте. Так, препарат, простоявший 10 дней при 25°, стал совершенно нерастворим в хлороформе, а при воздействии на него щелочью и солями меди возникало биуретовое окрашивание; он в значительной части состоял из глицинангидрида, который можно было легко очистить путем перекристаллизации из воды.

При замещении в аминогруппе описанная высокая реакционная способность данного сложного эфира исчезает; приводимое ниже производное представляет собой сравнительно прочный продукт.

Фенилцианатглицилглицин,



$C_6H_5NH—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH$

Если растворить 0,80 г эфира глицилглицина в 2 мл воды и 5 мл нормальной NaOH, охлажденной до 0°, а затем добавить 0,6 г фенилизоцианата и интенсивно встряхивать, то через несколько секунд выпадает натриевая соль фенилцианатглицилглицина в виде густой кристаллической массы. Одновременно с образованием фенилаизоцианата происходит омыление эфира. Если снова нагреть кристаллическую кашицеобразную массу с добавлением не-

которого количества воды, она растворится; при добавлении разбавленной уксусной килоты к отфильтрованной жидкости происходит выпадение фенилцианатглицилглицина в виде кристаллических тонких игл, количество которых составляет более 90% теоретического выхода. При перекристаллизации из кипящей воды образуются тонкие иглы с шелковистым блеском, которые подвергаются высушиванию для анализа при 90°.

0,1827 г вещества: 0,3525 г CO_2, 0,0861 г H_2O;
0,1906 г вещества: 25,8 куб. см N (15°, 768 мм).
$C_{11}H_{13}O_4N_3$. Вычислено: C 52,59; H 5,13; N 16,73.
Найдено: C 52,51: H 5,23; N 16,03.

Продукт плавится с разложением при 175° (с поправкой). Он очень хорошо растворим в горячем спирте, но исключительно плохо — в эфире. В разбавленной NaOH вещество растворяется очень хорошо, а в концентрированной — выпадает натриевая соль. Щелочной раствор не дает биуретовой реакции.

Для получения этого соединения можно вместо эфира глицилглицина использовать его хлоргидрат, но тогда количество щелочи необходимо удвоить. Так как и в этом случае выход близок к теоретическому, этот путь следует рекомендовать для практического получения данного продукта.

Соединение легко подвергается этерификации при кипячении со спиртом и серной кислотой. Если 6 г вещества с 18 г абсолютного спирта и 2 г концентрированной серной кислоты довести до кипения, то через полчаса часть эфира выпадает в виде кристаллического осадка еще в нагретом состоянии. Дополнительное количество получают путем выпаривания спирта в вакууме и разбавления водой. Выход составляет 55% теоретического. Эфир подвергали очистке путем перекристаллизации из 20-кратного количества горячей воды и высушивали для анализа при 100°.

0,3024 г вещества: 0,6182 г CO_2, 0,1668 г H_2O;
0,2080 г вещества: 26,9 N (15°, 752 мм).
$C_{13}H_{17}O_4N_3$. Вычислено: C 55,91; H 6,09; N 15,05.
Найдено: C 55,75; H 6,12; N 15,00.

Точка плавления — 165—166°. В горячем спирте растворимость хорошая, в кипящем хлороформе или толуоле — плохая, а в эфире — очень плохая.

Эфир карбэтоксиглицилглицина,



$C_2H_5O_2—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2C_2H_5$

5 г эфира глицилглицина растворяют в 20 г воды при комнатной температуре при встряхивании; после охлаждения в ледяной воде добавляют 4,25 г эфира хлоругольной кислоты (1,25 моля), 2,3 г карбоната натрия при продолжительном сильном встряхивании (карбонат натрия добавляют тремя порциями; его предварительно растворяют в 20 мл теплой воды, а затем охлаждают). Этого количества карбоната натрия как раз достаточно для связывания всего хлора эфира хлоругольной кислоты. Эфир карбэтоксиглицилглицина

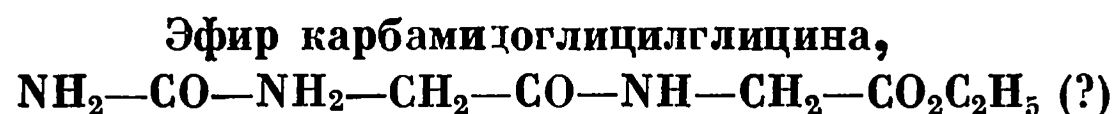
выпадает в виде густой кристаллической кашицеобразной массы, которую после декантирования промывают небольшим количеством холодной воды. Маточный раствор экстрагируют хлороформом для получения части продукта, оставшейся в растворе. Очистку производят растворением в 11 частях горячего уксусного эфира с последующим осаждением петролейным эфиром. Выход составляет примерно 80% теоретического.

В качестве исходного материала можно вместо эфира глицилглицина использовать его хлоргидрат. В этом случае 6,12 г соли (что соответствует указанным выше 5 г эфира) растворяют в 17 мл воды, добавляют при интенсивном охлаждении 3,1 мл 10 н. NaOH для нейтрализации соляной кислоты и далее поступают как описано выше. Поскольку выход при этом не хуже, а в выделении эфира глицилглицина нет необходимости, то для практики предпочтительнее последний метод.

Для анализа использовали высушенный в вакууме над серной кислотой препарат.

0,1927 г вещества: 0,3269 г CO_2, 0,1212 г H_2O;
0,1653 г вещества: 17,6 куб. см N (24°, 768 мм).
$C_6H_{14}O_6N_2$. Вычислено: C 46,55; H 6,89; N 12,07.
Найдено: C 46,26; H 6,99; N 12,08.

Продукт очень хорошо растворим в горячей воде, а при охлаждении в соответствующих концентрациях выпадает в виде бесцветных кристаллов в форме копий, часто объединяющихся в кустистые структуры. Так как он в значительном количестве растворяется даже в холодной воде, то каждая кристаллизация сопряжена со значительными потерями. Вещество легко переходит в горячий спирт, ацетон и бензол, а из них значительно тяжелее в уксусный, этиловый и петролейный эфир (в порядке понижения растворимости). Из горячего уксусного эфира вещество кристаллизуется в виде плоских призм или копий. Точка плавления 87° (с поправкой). Со щелочью и солями меди не дает биуретового окрашивания.



Эфир карбамидоглицилглицина,
$NH_2—CO—NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2C_2H_5$ (?)

Образование этого соединения происходит особенно хорошо, если сложный эфир подвергается действию жидкого аммиака при обычной температуре. Воздействие осуществляют в запаянной пробирке при количестве аммиака, в 4 раза превышающем количество эфира. Последний полностью растворяется, не давая окрашивания; после 24-часового стояния при обычной температуре реакция заканчивается. Открыв сосуд, дают аммиаку испариться, а твердый осадок подвергают кристаллизации. Выход составляет 88% теоретического.

Вместо чистого аммиака можно использовать также его спиртовый раствор. Но при этом требуется более высокая температура.

При четырех-пятичасовом нагревании при 100° эфира карбэтоксилглицилглицина с двадцатикратным количеством спиртового раствора аммиака, насыщенного при 0°, выход чистого продукта достиг 75% теоретического. Для

анализа использовали препарат, перекристаллизованный из спирта и высушенный в вакууме над серной кислотой.

0,2003 г вещества: 0,3038 г CO_2, 0,1137 г H_2O;
0,1905 г вещества: 35,8 куб. см N (26°, 751 мм).
$C_7H_{13}O_4N_3$. Вычислено: C 41,38; H 6,40; N 20,69.
Найдено: C 41,37; H 6,35; N 20,85.

При быстром нагревании в капиллярной трубке соединение плавится с разложением при 183° (с поправкой). Оно очень хорошо растворяется в горячей воде и спирте и кристаллизуется из обоих растворителей при охлаждении в виде тонких, в большинстве своем шестиугольных пластинок. Очень плохо оно растворяется в хлороформе, бензоле и эфире.

Водный раствор при добавлении NaOH и небольшого количества медной соли дает красивое красно-фиолетовое окрашивание, весьма напоминающее окрашивание биурета [11]. Вещество восстанавливает щелочно-аммиачный раствор серебра и при нагревании дает реакцию серебряного зеркала.

По нашему мнению, приведенная выше структурная формула более вероятна, нежели другая:



$$CO_2C_2H_5—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH_2.$$

Однако это утверждение следует обосновать экспериментально. В холодном разбавленном водном растворе этот эфир под действием щелочей превращается в кристаллизующуюся кислоту, которая плохо растворима в холодной воде, плавится с разложением при 180°, легко разлагает карбонат и не дает биуретового окрашивания.

Взаимодействие эфиров аминокислот с эфиром карбэтоксиглицилглицина протекает не так легко, как с аммиаком, однако при длительном нагревании карбэтоксиглицилглицинового эфира с эфиром лейцина при 130° нам удалось добиться взаимодействия. При этом происходит отщепление спирта и образование продукта с точкой плавления 109—110°, имеющего состав $C_{15}H_{27}O_6N_3$ и дающего биуретовую реакцию. Более подробное описание будет приведено в следующем сообщении.

Позже мы опишем и вещества, образующиеся при нагревании аланинового ангидрида со спиртовым раствором соляной кислоты, которые, несомненно, являются аналогом эфира глицилглицина.

В заключение мы горячо благодарим О. Вольфеса за дружескую помощь.

[11] Что касается биуретовой реакции различных аминов и производных мочевины, то об этом можно подробно узнать из наблюдений Г. Шиффа (Ann., 299, 236).

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИПЕПТИДА *

Аминокислоты соединены в белках, по всей вероятности, по типу амидной связи. Об этом свидетельствует не только гидролиз под действием кислот и щелочей, что я уже неоднократно подчеркивал, но так же и то, что при частичном расщеплении фиброина шелка образуется вещество, очевидно, представляющее собой подобное соединение гликоколла с аланином [1]. Именно поэтому я уже давно пытался получить синтетическим путем такие простые ангидриды аминокислот. Первым успехом на этом пути явилось получение глицилглицина, $NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2H$, путем расщепления глицинового ангидрида (диаципиперазина) кислотой [2]. Чтобы добавить к этой системе третью молекулу аминокислоты, необходим был какой-то искусственный прием. Легко реагирующую аминогруппу удалось блокировать с помощью карбэтоксильной группы, с тем чтобы впоследствии соединить образовавшееся вещество, карбэтоксиглицилглицин, в форме его сложного эфира с другим эфиром аминокислоты. Таким путем удалось получить следующую систему: $C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH(C_4H_9)—CO_2C_2H_5$ (эфир карбэтоксидиглициллейцина) [3].

Дальнейшее продолжение синтеза, однако, натолкнулось на трудности, так как эти, более сложные эфиры, обладали все меньшей склонностью к конденсации. Поэтому я искал другие методы для достижения успеха и нашел следующую последовательность реакций.

Если обычные аминокислоты не удавалось никоим образом превратить в соответствующие хлорангидриды, то этого можно было достичь путем введения карбэтоксильной группы с помощью тионилхлорида, что с таким успехом применил Ганс Мейер для получения хлоридов пиридинкарбоновых кислот. При слабом нагревании карбэтоксиглицина $C_2H_5O_2C—NH—CH_2CO_2H$, с тионилхлоридом первый легко превращается в хлорид, который затем уже при низких температурах быстро вступает в реакцию со сложными эфирами аминокислот. Таким путем можно легко получить эфир карбэтоксиглицилглицина или эфир карбэтоксидиглицилглицина $(C_2H_5O_2C)$. $NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2C_2H_5$, что будет подробно описано во втором сообщении. Этот метод позволяет снова обратиться к изучению данной сложной системы. Если обработать тионилхлоридом карбэтоксиглицилглицин, образуется хлорид, который, хотя и не подвергался анализу, но, по

---

[1] Chemiker-Ztg, 1902, № 80. Сообщение о конференции естествоиспытателей в Карлсбаде (ныне Карловы-Вары). Автореферат.

[2] *Fischer E.*, *Fourneau E.*— Ber. chem. Ges., 1901, 34, 2870.

[3] Ber. chem. Ges., 1902, 35, 1100.

всей вероятности, имеет следующую структуру: $C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—Cl$. Этот хлорид можно затем присоединить к эфиру глицилглицина, при этом образуется соединение: $C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2—C_2H_5$, в котором с помощью ангидридной связи соединено между собой не менее четырех молекул глицина и которое я назвал эфиром карбэтокситриглицилглицина [4]. Эфирные группы в нем обладают высокой реакционной способностью. Путем омыления получают кислоты, а под действием аммиака происходит превращение в амидные группы. Этим последним соединениям я приписываю следующую формулу: $C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2CO—NH_2$.

Отчетливо видно, что с помощью подобного метода можно получить бесчисленные комбинации, применяя различные аминокислоты, а если использовать еще и диамино- и оксиаминокислоты, то, как мне представляется, можно получить продукты, обладающие несомненным сходством с природными пептонами. Чужеродным элементом является в них карбэтоксигруппа, вместо карбоксила свободных кислот, который связан с азотом. Я надеялся, что от этой группы можно будет легко освободиться, отщепив ее в форме угольной кислоты, как это без труда удавалось в случае карбаминокислот и аллофановой кислоты. Это, однако, оказалось не так, поскольку угольная кислота здесь прочно связана и надо еще найти какой-то особый метод, чтобы отщепить ее без серьезных изменений во всей молекуле. Эти данные показывают, как мало можно извлечь из известного нам фактического материала для получения представления о свойствах тех сложных соединений, которые я назвал собирательным именем полипептиды [5]. Нужно быть готовыми к тому, что мы здесь встретимся с совершенно своеобразными явлениями, и я уже сейчас могу предсказать возможность новой неожиданной изомерии. Упомянутый выше эфир карбэтоксиглицилглицина при действии избытка щелочи омыляется, превращаясь в дикарбоновую кислоту, которая была описана мной как глицилглицинкарбоновая кислота [6] и которой, исходя из способа ее образования, была приписана следующая структура: $HO_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2H$. При нагревании со спиртовым раствором соляной кислоты это соединение снова с легкостью превращается в нейтральный эфир. Последний имеет такой же состав, как и исходный эфир, но отличается от него как по своим физическим свойствам, так и по реакционной способности. Если, например, прежний эфир при обработке жидким аммиаком в условиях обычной температуры превращается в моноамид, то этот эфир переходит в диамид. Оба эти эфира представляют новый пример изомерии, которая, однако, снова исчезает при обратном превращении в дикарбоновую кислоту. По имеющимся наблюдениям пока нельзя с

[4] Недавно Т. Курциус получил подобные соединения бензойной кислоты из гиппурилглицина, пользуясь другим методом, однако, к сожалению, при их описании не были упомянуты мои старые опыты, цель которых мной была довольно точно сформулирована (Ber. chem. Ges., 1902, 35, 3226).

[5] Доклад в Карлсбаде (Карловы-Вары): Chemiker-Ztg, 1902.

[6] Ber. chem. Ges., 1902, 35, 1097.

точностью решить, лежит ли в основе этого явления, которое напоминает изомерию монометилмочевых кислот [7], особенность структуры карбэтоксиамидной группы или других амидных групп. Я различаю эти эфиры, именуя их α- и β-соединениями.

Аналогичная изомерия была обнаружена у эфира карбэтоксидиглицилглицина. Она имеется, наконец, у двойных амидов, на что указывает следующее наблюдение. Под действием циановой кислоты из эфира глицилглицина образуется производное мочевины, которой я, исходя из способа образования, приписываю формулу $NH_2—CO—NH—CH_2CO—NH—CH_2—CO_2C_2H_5$ и наименование — эфир карбамидоглицилглицина [8]. Последний при обработке жидким аммиаком превращается в соответствующий амид, который не является, как можно было предполагать, идентичным двойному амиду, образующемуся из эфира β-карбэтоксиглицилглицина, а представляет собой его изомер.

Упомянутый выше метод соединения аминокислот может быть перенесен на другие производные аминокислот. Я применил его, в частности, для получения некоторых β-нафталинсульфопроизводных дипептидов, так как эти вещества полезны при выделении соответствующих продуктов из сложных смесей. Так, хлорид β-нафталинсульфоглицина способен соединяться с глицином и аланином.

Эфир β-карбэтоксиглицилглицина

Как упоминалось выше, это соединение образуется при омылении глицилглицинкарбоновой кислоты. 3 г последней в виде тонко измельченного порошка кипятят в течение нескольких минут с 15 мл спиртового раствора соляной кислоты, насыщенного при обычной температуре, до тех пор, пока не произойдет полное растворение. Если затем к охлажденной жидкости добавить трехкратный объем этилового эфира, то через некоторое время начинается кристаллизация нового сложного эфира. Последний отфильтровывают по истечении часа и промывают этиловым эфиром. Выход составил 3,4 г, что соответствует примерно 86% теоретического. Для очистки продукт подвергают перекристаллизации из шестикратного количества горячего абсолютного спирта. При этом образуются бесцветные призмы, которые высушивают для анализа над серной кислотой.

0,1949 г вещества: 0,3312 г CO_2, 0,1168 г H_2O;
0,1995 г вещества: 21,1 куб. см N (21°, 772 мм).
$C_6H_{16}O_5N_2$. Вычислено: C 46,55; H 6,89; N 12,07.
Найдено: C 46,35; H 6,72; N 12,24.

Эфир плавится в пределах от 146 до 148° (с поправкой 148—150°), предварительно спекаясь, за несколько градусов до этой температуры, а изомер плавится при 87°. Этот новый эфир почти нерастворим в этиловом эфире, очень плохо растворяется в бензоле и кристаллизуется из последнего в виде

---

[7] *Fischer E., Ach F.*— Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2721.
[8] Ber. chem. Ges., 1902, 35 1099.

очень тонких иголочек. Он легче переходит в хлороформ; может быть хорошо перекристаллизован из горячей воды, в которой он также хорошо растворим, как в спирте.

Для обратного превращения в дикарбоновую кислоту 1 г этого эфира в течение 4 ч кипятят, применяя обратный холодильник, с 10 г нормальной NaOH, а затем, добавив 10 мл нормальной соляной кислоты, выпаривают раствор до половины. При охлаждении выпадает дикарбоновая кислота, причем ее количество после длительного стояния достигает 0,64 г, или 84% теоретического. Что касается точки плавления, внешней формы кристаллов и растворимости, то полученная кислота ничем не отличается от исходной глицилглицинкарбоновой кислоты.

0,1087 г вещества: 15,4 куб. см N (20°, 757 мм)
$C_5H_8O_5N_2$. Вычислено: N 15,91.
Найдено: N 16,15.

Воздействие жидким аммиаком на эфир β-карбэтоксиглицилглицина

Если измельченный эфир, помещенный в пробирку, залить примерно четырехкратным количеством жидкого аммиака, то образуется прозрачный раствор, причем жидкость приобретает комнатную температуру. Если после 36-часового выдерживания при обычной температуре открыть пробирку и дать аммиаку испариться, остается бесцветная твердая масса, почти нерастворимая в абсолютном спирте. Перекристаллизацию производили из семикратного количества горячей воды. Выход чистого продукта составил половину взятого эфира, или $^2/_3$ теоретического. Для анализа препарат еще раз растворяли в воде и высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,1596 г вещества: 0,2023 г CO_2, 0,0841 г H_2O;
0,0669 г вещества: 18,6 куб. см N (19°, 768 мм).
$C_5H_{10}O_3N_4$. Вычислено: C 34,47; H 5,70; N 32,17.
Найдено: C 34,57; H 5,91; N 32,31.

Соединение не имеет точной температуры плавления, при быстром нагревании в капиллярной трубке оно буреет при 230° и плавится при 240° (с поправкой 246°) с разложением. Его водный раствор дает нейтральную реакцию и имеет слегка сладковатый вкус. Если добавить к нему щелочь и медный купорос, то не образуется красного окрашивания, характерного для биурета, а возникает чисто-голубой цвет. Амид очень хорошо растворим в крепкой соляной и азотной кислоте. С хлоридом платины в концентрированном холодном растворе он образует кристаллические тонкие желтые, часто шестиугольные, пластинки, которые при нагревании снова легко растворяются. Фосфорновольфрамовая кислота не вызывает осаждения из разбавленного водного раствора. Я назвал это соединение β-карбамидоглицилглицинамидом.

β-Карбамидоглицилглицинамид, $NH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH_2$

Чтобы получить этот амид, являющийся изомером предыдущего соединения, выдерживают описанный выше эфир карбамидоглицилглицина с четырехкратным количеством жидкого аммиака в пробирке (36 ч при обычной температуре). Вначале образуется прозрачный раствор: от количества аммиака зависит, произойдет ли впоследствии выпадение нового амида. Если откупорить охлажденную пробирку и дать аммиаку испариться, останется бесцветный осадок, который был перекристаллизован из трех-четырехкратного количества горячей воды. Выход кристаллического препарата составил $^2/_3$ примененного эфира, или 77% теоретического.

Для анализа его перерастворяли в воде и высушивали в вакууме.

0,1902 г вещества: 0,2402 г CO_2, 0,0984 г H_2O;
0,0948 г вещества: 26,9 куб. см N (21°, 756 мм).
$C_6H_{10}O_3N_4$. Вычислено: C 34,47; H 5,80; N 32,17.
Найдено: C 34,44; H 5,80; N 32,12.

Вещество кристаллизуется из воды в виде мелких косо срезанных призм, которые иногда выглядят как узкие пластинки. При быстром нагревании в капиллярной пробирке оно плавится при 206° (с поправкой 210°) с образованием газа, т. е. при значительно более низкой температуре, чем изомер. Продукт лучше растворим в воде, спирте и хлороформе. Еще одной особенностью является сине-фиолетовое окрашивание, которое вещество дает со щелочами и солями меди.

Воздействие тионилхлоридом на карбэтоксиглицилглицин

Если 3 г тонко измельченного производного глицина залить 2 г тионилхлорида и осторожно нагревать до 35—40°, то возникает реакция с выделением газа. Масса окрашивается в красноватый цвет, и примерно через 5 мин процесс заканчивается. Если теперь выпарить небольшой избыток тионилхлорида при 40° и сильно пониженном давлении, то остается аморфная, окрашенная в красный цвет масса, которая, по всей вероятности, представляет собой хлорид карбэтоксиглицилглицина:



$$C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—COCl.$$

К сожалению, его кристаллизация до сих пор не удалась и потому приходится использовать для синтеза неочищенный продукт.

Эфир карбэтоксидиглицилглицина, $C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2—C_2H_5$

Чтобы получить это соединение из упомянутого только что хлорида, последний растворяют в хлороформе. Если взять 20 мл хлороформа на то

количество хлорида, которое образуется из 3 карбэтоксиглицилглицина, то образуется лишь небольшой осадок. Жидкость без предварительной фильтрации наливают в охлажденный раствор, образованный из 4 г глицинового эфира в 20 г хлороформа. Сразу же начинается взаимодействие. После этого хлороформ выпаривают, осадок переводят в 20 мл воды и выпаривают отфильтрованную жидкость в эксикаторе до 6 мл. При этом новое соединение выпадает в виде кристаллической массы. Выход этого продукта колеблется, по данным различных опытов, между 25 и 40% теоретического. В водном маточном растворе остается образовавшийся одновременно солянокислый глициновый эфир, хлоргидрат глицина. Продукт подвергают перекристаллизации из теплого спирта или 3—4 частей горячей воды при добавлении небольшого количества животного угля. Препарат высушивают для анализа в вакууме над серной кислотой.

0,1803 г вещества: 0,3028 г CO_2, 0,1065 г H_2O;
0,1308 г вещества: 16,3 куб. см N (20°; 769 мм).
$C_{11}H_{10}O_6N_3$. Вычислено: C 46,64; H 6,64; N 14,52.
Найдено: C 45,80; H 6,62; N 14,43.

Эфир карбэтоксидиглицилглицина плавится при 160—161° (с поправкой 163—164°) и кристаллизуется в большинстве случаев в виде микроскопически мелких игл, которые часто срастаются между собой в шаровидную структуру. Растворимость постепенно снижается в ряду: спирт, хлороформ, эфир. Со щелочами и солями меди дает сине-фиолетовое окрашивание, сильно отливающее красным.

То же соединение возникает из хлорида карбэтоксиглицина при соединении с эфиром глицилглицина, и этот метод, который будет подробно описан в следующем сообщении, следует предпочесть для практического получения, так как он дает более высокий выход. Этим же методом получают вещество, которое служит для приготовления следующего производного.

При омылении щелочами двойной эфир дает сначала монокарбоновую кислоту, а при дальнейшем воздействии двойную кислоту; по аналогии с эфиром карбэтоксиглицилглицина я понимаю, что омыление затрагивает прежде всего эфир глицина.

Карбэтоксидиглицилглицин,



$C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2CO—NH—CH_2—CO_2H$

Если 5 г измельченного в порошок эфира карбэтоксидиглицилглицина засыпать в 20 мл нормальной NaOH при обычной температуре, то через несколько минут образуется прозрачный раствор. После двухчасового стояния добавляют 21 мл нормальной соляной кислоты. Выделение новой кислоты происходит затем спонтанно, а ее количество достигает через 15 ч 3,3 г. Из выпаренного маточного раствора получают еще 0,35 г, что в сумме соответствует 81% теоретического выхода.

Неочищенный продукт растворяют в 20 мл горячей воды, причем отмечаются лишь небольшие потери. Для анализа препарат сушат в вакууме над серной кислотой.

0,1900 г вещества: 0,2900 г CO_2, 0,0985 г H_2O;
0,1174 г вещества: 15,8 куб. см N (18°, 764 мм).
$C_9H_{15}O_6N_3$. Вычислено: C 41,35; H 5,82; N 16,08.
Найдено: C 41,63; H 5,81: N 15,63.

Эта кислота растворяется в трехкратном количестве горячей воды и кристаллизуется из нее в виде микроскопических игл или тонких призм. При быстром нагревании в капиллярной трубке она спекается при температуре 200°, а плавится — при 208—210° (с поправкой 212—214°), приобретая при этом слабое окрашивание. В горячем спирте и хлороформе она растворяется плохо, водный раствор дает сильную кислую реакцию, растворяет при кипячении окись меди с образованием бледно-голубого окрашивания, а со щелочами и солями меди дает интенсивное ярко-синее окрашивание, переходящее в фиолетовое. Если не слишком разбавленный раствор кислоты добавить в аммиак с нитратом серебра, образуется бесцветный осадок, состоящий из тонких часто срастающихся иголочек, который быстро растворяется в горячей воде.

Диглицилглицинкарбоновая кислота, $CO_2H—NH—CH_2—CO—NH—CH_2CO—NH—CH_2CO_2H$

3 г эфира карбэтоксидиглицилглицина растворяют в 24 мл нормальной NaOH (несколько больше 2 молей) и в течение 5 ч нагревают при 80°, затем добавляют 24 мл нормальной соляной кислоты и выпаривают на водяной бане до 10 мл. При охлаждении выпадает новая кислота в виде кристаллического, напоминающего песок, порошка. Выход составил 1 г, из маточного раствора получено еще 0,15 г, что всего составляет 48% теоретического выхода.

Для анализа продукт дважды растворяли в 5 мл воды и высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,2001 г вещества: 0,2651 г CO_2, 0,0845 г H_2O;
0,1718 г вещества: 26,6 куб. см N (21°, 772 мм).
$C_7H_{11}O_6N_3$. Вычислено: C 36,04; H 4,76; N 18,02.
Найдено: C 36,13; H 4,73; N 17,91.

Кислота кристаллизуется из теплой воды в виде микроскопически мелких скошенных табличек и плавится в капиллярной трубке при быстром нагревании до 206° (с поправкой 210°) при разложении. Ее водный раствор дает и сильно кислую реакцию и растворяет окись меди при кипячении, давая зеленовато-голубое окрашивание. При выпаривании этого раствора соль меди выпадает в виде кристаллов. Кислота очень плохо растворима в горячем спирте.

Карбэтоксидиглицилглицинамид, $C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH_2$

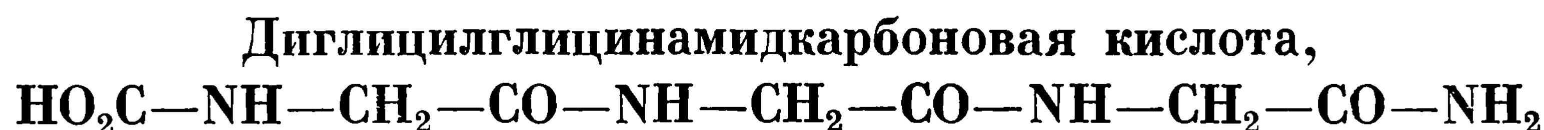
Если 3 г эфира карбэтоксидиглицилглицина оставить при обычной температуре в пробирке с удвоенным количеством жидкого аммиака, то вскоре происходит растворение, а через два дня — кристаллизация. После испаре-

ния аммиака кристаллизуется бесцветный осадок из 60 мл горячего 60%-ного спирта. Выход очищенного таким образом продукта 2,3 г, или 85% теоретического. Для анализа препарат еще раз растворяли в теплой воде, осаждали добавлением спирта и высушивали над серной кислотой.

0,2010 г вещества: 0,3067 г CO_2, 0,1116 г H_2O;
0,1837 г вещества: 33,7 куб. см N (17°, 769 мм).
$C_9H_{15}O_5N_4$. Вычислено: C 41,51; H 6,23; N 21,52.
Найдено: C 41,61; H 6,22; N 21,56.

Соединение плавится при быстром нагревании в капиллярной пробирке при 230° (с поправкой 235°), приобретая при этом слабое окрашивание; до этого оно слегка спекается. Продукт растворяется в 6 частях кипящей воды и кристаллизуется из нее в виде микроскопически мелких призм или пластинок. В абсолютном спирте он растворяется очень плохо. Со щелочью и солями меди дает красивое фиолетово-красное окрашивание, подобное окрашиванию биурета.

При осторожном омылении карбэтоксидиглицилглицинамид дает следующие кислоты:



Диглицилглицинамидкарбоновая кислота,
$HO_2C{-}NH{-}CH_2{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}CO{-}NH_2$

3 г карбэтоксидиглицилглицинамида растворяют в 120 мл горячей воды, затем быстро охлаждают до комнатной температуры, причем происходит кристаллизация, а потом, добавив 13 мл нормальной NaOH, встряхивают до получения прозрачного раствора. После этого раствор оставляют на 1 ч при обычной температуре и добавляют 13 мл нормальной соляной кислоты. Через некоторое время начинается кристаллизация новой кислоты. Через час ее отфильтровывают. Маточный раствор после выпаривания дает еще некоторое количество кристаллов. Общий выход составил 1,74 г, или 60% теоретического. Для анализа препарат дважды осаждали из 40 мл горячей воды и высушивали над серной кислотой.

0,1826 г вещества: 0,2420 г CO_2, 0,0859 г H_2O;
0,1320 г вещества: 27,9 куб. см N (20°, 772 мм).
$C_7H_{12}O_5N_4$. Вычислено: C 36,19; H 5,21; N 24,13.
Найдено: C 36,14; H 5,27; N 24,58.

Кислота кристаллизуется из горячей воды, в которой она очень хорошо растворима, в виде микроскопически мелких скошенных табличек и плавится при быстром нагревании в капиллярной пробирке (не вполне фиксировано) при 225—229° (с поправкой 230—234) с разложением. Водный раствор дает кислую реакцию и образует со щелочами и солями меди сине-фиолетовое окрашивание. В горячем спирте кислота растворяется очень плохо.

Эфир β-карбэтоксидиглицилглицина

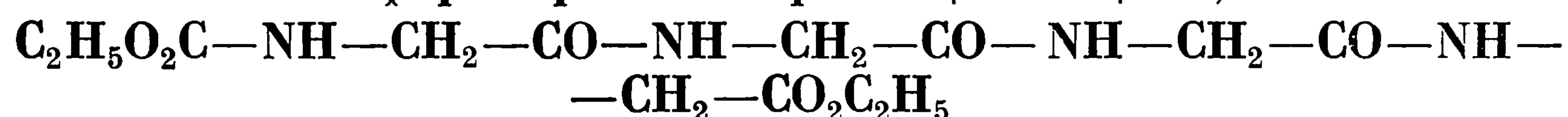
Это соединение образуется путем этерификации диглицилглицинкарбоновой кислоты, и потому я полагаю, что здесь перед нами такой же случай изомерии, о каком мы подробно говорили прежде при обсуждении карбэтоксиглицилглицинового эфира.

2 г диглицилглицинкарбоновой кислоты кипятили в течение нескольких минут с 20 мл насыщенного спиртового раствора соляной кислоты до наступления растворения. При выпаривании жидкости над серной кислотой и окисью кальция выпадало большое количество нового эфира в виде кристаллического порошка. Остальное осаждалось из спиртового раствора добавлением этилового эфира. Отжатая масса весила после высушивания 1,75 г. Продукт подвергали перекристаллизации из 6 частей горячей воды. Для анализа препарат еще раз осаждали из воды и высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,1835 г вещества: 0,3077 г CO_2, 0,1098 г H_2O;
0,1337 г вещества: 17,3 куб. см N (20°, 770 мм).
$C_{11}H_{19}O_6N_2$. Вычислено: C 45,64; H 6,64; N 14,52.
Найдено: C 45,73; H 6,71; N 15,01.

Этот сложный эфир отличается от изомерного α-соединения уже по внешнему виду, так как он выпадает и из воды и из спирта в виде очень мелких кристаллических листочков, не имеющих определенной формы. Точка плавления уже после многократной перекристаллизации лежит при 146—148° (с поправкой 148—150°), т. е. примерно на 12° ниже точки плавления изомерного соединения. Новый эфир лучше растворим в большинстве растворителей, особенно в хлороформе. Наконец, со щелочами и солями меди он дает чисто голубое окрашивание.

Эфир карбэтокситриглицилглицина,


$C_2H_5O_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—$
$—CH_2—CO_2C_2H_5$

Для получения этого соединения использовали хлорид карбэтоксиглицилглицина, приготовление которого описано выше. Хлорид, приготовленный из 4 г, растворяли в 30 мл хлороформа и смешивали с раствором 6,3 г эфира глицилглицина в 30 мл хлороформа; затем хлороформ выпаривали, растворяли осадок в 100 мл горячей воды и кипятили, добавив животный уголь. При охлаждении фильтрата сразу начиналась кристаллизация нового эфира, и после стояния в течение одного часа при 0° получали 2,2 г вещества, или 32% теоретического выхода. Так как вещество очень плохо растворимо в воде, то при выпаривании маточного раствора удавалось получить дополнительно лишь небольшое его количество. Для анализа вещество осаждали из 40 частей горячей воды и высушивали над серной кислотой.

0,0975 г вещества: 0,1605 г CO_2, 0,0555 г H_2O;
0,1601 г вещества: 22,3 куб. см N (18°, 774 мм).

Продукт кристаллизуется из горячей воды в виде микроскопически мелких скошенных призм и плавится при 230—231° (с поправкой 235—236°), при этом слегка желтея. В спирте он растворяется еще хуже, чем в воде.

Карбэтокситриглицилглицинамид,



$C_2H_5O_2C—NH—CH_2CO—NH—CH_2CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH_2$

Если 1 г описанного сложного эфира измельчить до тонкого порошка и залить примерно десятикратным количеством жидкого аммиака при комнатной температуре, то он медленно переходит в раствор, а через 24 ч выпадает в большом количестве новый амид в виде бесцветной кристаллической массы. Аммиаку дают испариться и растворяют осадок в 11 мл горячей воды. При охлаждении амид снова быстро выпадает в осадок. Выход этого очищенного продукта составил 0,75 г. или 82% теоретического. Для анализа продукт еще раз подвергали кристаллизации из равного количества воды и высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,1900 г вещества: 0,2908 г CO_2, 0,1026 г H_2O;
0,1442 г вещества: 27,6 куб. см N (19°, 770 мм).
$C_{11}H_{19}O_6N_5$. Вычислено: C 41,61; H 6,05; N 22,07.
Найдено: C 41,74; H 6,05; N 22,30.

При быстром нагревании амид плавится при 268° (с поправкой 275°) с разложением. Со щелочами и солью меди дает фиолетово-красное биуретовое окрашивание.

Триглицилглицинкарбоновая кислота,



$HO_2C—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2H$

2 г эфира карбэтокситриглицилглицина нагревали до 80° с 13 мл нормальной NaOH (несколько больше, чем в расчете на две молекулы), при этом быстро образовался прозрачный раствор. Через 3 ч жидкость охлаждалась и к ней добавляли 13 мл нормальной соляной кислоты. При этом очень быстро начиналась кристаллизация новой кислоты. После двухчасового стояния количество кислоты достигало 0,85 г; из маточного раствора получали еще 0,1 г, так что общий выход составлял 67% теоретического. Неочищенный продукт дважды подвергали перекристаллизации из десятикратного количества воды и высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,1904 г вещества: 0,2597 г CO_2, 0,0838 г H_2O;
0,1506 г вещества: 25,2 куб. см N (18°, 773 мм).
$C_9H_{14}O_7N_4$. Вычислено: C 37,21; H 4,89; N 19,30.
Найдено: C 37,20; H 4,93; N 19,68.

При быстром нагревании в капиллярной трубке кислота плавится при 230° (с поправкой 235°) с разложением. В спирте она очень плохо растворяется. Водный раствор обладает сильнокислой реакцией и дает со щелочами и солью меди сине-фиолетовое окрашивание.

β-Нафталинсульфоглицилглицин, $C_{10}H_7SO_2—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2H$

Для приготовления хлорида β-нафталинсульфоглицина [9] нагревали до растворения с трехкратным количеством тионилхлорида и выпаривали избыток последнего при резко пониженном давлении и 40°. Твердый осадок растворяли в 12-кратном количестве хлороформа и затем сливали с хлороформным раствором глицинового эфира (в расчете на две молекулы). Через некоторое время выпадал осадок солянокислого эфира глицина. Хлороформ выпаривали, не фильтруя, и промывали осадок небольшим количеством воды для удаления эфира глицина и его хлоргидрата. При этом оставалась аморфная вязкая масса. Путем растворения в большом количестве горячей воды можно выделить продукт, который кристаллизуется в виде чрезвычайно мелких призм, плавится при 118—119° (с поправкой 119—120°); содержание азота соответствует эфиру β-нафталинсульфоглицилглицина.

0,1603 г вещества: 10,9 куб. см N (21°, 774 мм).
$C_{16}H_{18}O_5N_2S$. Вычислено: N 8,00.
Найдено: N 7,89.

Так как этого вещества получалось мало и оно не представляло большого интереса, его более подробно не изучали.

Значительно с большим выходом получали сам β-нафталинсульфоглицилглицин. Для этой цели аморфную массу, оставшуюся после выпаривания раствора вещества в хлороформе, подвергали омылению сильно разбавленной NaOH. При использовании 2 г нафталинсульфоглицина брали смесь из 20 мл нормальной NaOH и 30 мл воды. При этом вещество почти целиком переходило в раствор. После 20-часового стояния при комнатной температуре щелочной раствор отфильтровывали от скудного осадка и насыщали разбавленной соляной кислотой. При этом выпадал студенистый осадок, который быстро переходил в хлопья. При осаждении из 100 мл горячей воды получался сначала продукт с аналогичными свойствами. Если же последний растворяли в 15 мл горячего спирта, то при охлаждении выпадали мелкие, но очень хорошо сформированные кристаллики, которые обладали точкой плавления 177—179° (с поправкой 180—182°) и содержанием азота, свойственным уже известному β-нафталинсульфоглицилглицину. При анализе после высушивания (100°) получали

0,1959 г вещества: 14,8 куб. см N (19°, 759 мм).
$C_{14}H_{14}O_5N_2S$. Вычислено: N 8,69.
Найдено: N 8,67.

---

[9] *Fischer E.*, *Bergell P.*— Ber. chem. Ges., 1902, 35, 3780.

β-Нафталинсульфоглицилаланин, $C_{10}H_7—SO_2—NHCH_2CO—NH—CH(CH_3)—COOH$

Вещество получали точно так же, как и β-нафталинсульфоглицилглицин. Использовали 5 г β-нафталинсульфоглицина, 15 мл тионилхлорида и 5 г оптически неактивного эфира аланина. Выход неочищенного продукта составил 5 г, а после растворения и осаждения из 150 мл горячей воды с добавлением некоторого количества животного угля — 3,5 г. Для анализа вещество высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,1866 г вещества: 0,3680 г CO_2, 0,0805 г H_2O;
0,1827 г вещества: 0,3612 г C_2O, 0,0794 г H_2O;
0,1822 г вещества: 0,3606 г CO_2, 0,0795 г H_2O;
0,1818 г вещества: 13,3 куб. см N (20°, 766 мм).
$C_{15}H_{16}O_5N_2S$. Вычислено: C 55,54; H 4,78; N 8,33.
Найдено: C 53,92; H 4,84; N 8,44.
{53,92, 53,96} {4,87, 4,89,}

Все три анализа, для которых использовались препараты различных партий, дали на 0,4% больше углерода. Причину этого отклонения найти не удалось. Соединение хорошо растворимо в холодном разбавленном аммиаке; оно плавится при 169—170° (с поправкой 172-—173°), кристаллизуется из горячей воды в виде микроскопически малых призм. В спирте оно растворяется даже на холоду, однако с трудом растворяется в простом эфире, бензоле и хлороформе.

В заключение я приношу глубокую благодарность Г. Лейксу за безотказную помощь при постановке экспериментов.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ ДИПЕПТИДОВ *

Упомянутый в предыдущем сообщении метод синтеза полипептидов может быть применен для карбэтоксипроизводных простых аминокислот. Так, карбэтоксиглицин легко вступает во взаимодействие с тионилхлоридом, а образовавшийся при этом хлорид, хорошо растворимый в этиловом эфире, но не кристаллизующийся из него, активно реагирует со сложными эфирами аминокислот. Кроме уже известных соединений — эфиров карбэтоксиглицилглицина и карбэтоксидиглицилглицина — этим путем можно получить смешанный дипептид, карбэтоксиглицилаланин — его сложный эфир и амид. Поскольку превращение полученных таким образом соединений в простые полипептиды оказалось невозможным из-за трудностей с отщеплением карбэтоксигруппы, для этого мы предложили совершенно иной путь. Хлорацетилхлорид легко соединяется с эфиром аланина, образуя эфир хлорацетилаланина. При обработке этого вещества спиртовым раствором аммиака хлор замещается на амид. Так как при этом одновременно происходит отщепление спиртовой группы и замыкание кольца, то образуется ангидрид глицилаланина, имеющий формулу

$$\begin{array}{ccc} NH-CH_2 & \text{———} & CO \\ | & & | \\ CO-CH(CH_3) & - & NH \end{array}$$

, который является первым диаципиперазином, состоящим из двух различных алифатических аминокислотных остатков. Использование этого метода для глицилглицинового эфира позволило получить эфир хлорацетилглицилглицина — $Cl-CH_2-$ $-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH_2-CO_2C_2H_5$, а из него путем осторожного омыления — хлорацетилглицилглицин — $Cl-CH_2-CO-NH-CH_2-CO-$ $-NH-CH_2-CO_2H$. При нагревании последнего с концентрированным водным раствором аммиака образуется не диаципиперазин, а продукт, который мы на основании приводимых ниже наблюдений рассматриваем как трипептид $NH_2-CH_2-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH_2-CO_2H$. Эта реакция, которая открывает перспективы синтеза трипептидов различного типа, подлежит подробному изучению.

Эфир карбэтоксиглицина, $C_2H_5-CO_2-NH-CH_2-CO_2C_2H_5$

В сильно охлажденный раствор из 5 г хлоргидрата эфира гликоколла в 5 мл воды добавляют 3,6 мл 10 н. NaOH и 4 г хлоруглекислого этила. Смесь слегка встряхивают, постепенно добавляя раствор 2 г сухой воды с 10 мл

---

[1] В связи с безвременной и внезапной смертью Э. Отто, многие из приводимых далее опытов были поставлены моим ассистентом Лейксом, за что я и приношу ему сердечную благодарность.— *Э. Фишер.*

воды. Как только прекращается выделение углекислоты, отделяют плавающее на поверхности масло, высушивают его безводным сульфатом натрия и производят перегонку при сильно пониженном давлении. Новый эфир отгоняется при 135° и давлении 16 мм (12 мм — 126°) в виде масла без цвета и запаха. Выход составляет 75% теоретического при расчете на хлоргидрат эфира гликоколла.

Для анализа продукт подвергают повторной перегонке.

0,2152 г вещества: 0,3783 г CO_2, 0,1423 г H_2O;
0,2248 г вещества: 15 куб. см N (15°, 778 мм).
$C_7H_{12}NO_4$. Вычислено: C 48,0; H 7,43; N 8,0.
Найдено: C 47,94; H 7,41; N 8,01.

Эфир кристаллизуется при медленном помешивании и стоянии на холоду в виде моноклинных призм, плавящихся при 27—28° (с поправкой.) Он легко растворяется во всех обычных растворителях, кроме петролейного эфира и воды. Одна часть эфира растворяется при 20° в десяти частях воды. При повышении температуры растворимость до 50° понижается, а затем при более высокой температуре снова возрастает.

При получении эфира можно вместо щелочи добавлять карбонат натрия (из расчета $^1/_2$ молекул), работая при обычной температуре, однако выход при этом будет ниже.

Карбэтоксиглицин, $C_2H_5—CO_2—NH—CH_2—CO_2H$

8 г эфира карбэтоксиглицина растворяли в 90 мл воды и добавляли 50 мл нормальной NaOH. Через 2 ч добавляли 50 мл нормальной соляной кислоты и выпаривали раствор при 40° и сильно пониженном давлении. Осадок кипятили с этиловым эфиром и добавляли к фильтрату петролейный эфир до помутнения. При стоянии через некоторое время выпадали кристаллы кислоты; количество их становилось большим при помешивании. Выход: 90—95% теоретического. Для анализа вещество высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,2068 г вещества: 0,3087 г CO_2, 0,1132 г H_2O;
0,1590 г вещества: 13,4 куб. см N (19°, 754 мм).
$C_5H_9NO_4$. Вычислено: C 40,82; H 6,12; N 9,52.
Найдено: C 40,71; H 6,14; N 9,68.

Кислота кристаллизуется в виде призм, которые плавятся при 75° (с поправкой). Она дает сильнокислую реакцию и имеет кислый вкус; растворима в обычных растворителях, кроме петролейного эфира.

Эта кислота может получаться непосредственно из гликоколла и хлоруглекислого этила. 3 г гликоколла растворяли в 15 мл воды и встряхивали с 4 мл 10 н. NaOH с 4,5 г хлоруглекислого этила; вносили 2 г сухой соды и снова встряхивали до исчезновения маслянистой пленки. В раствор добавляли 7,5 мл разбавленной соляной кислоты (15%-ной), выпаривали при пониженном давлении и выделяли из осадка карбэтоксиглицин как описано

выше. Выход составил 78% теоретического при расчете на взятое количество гликоколла.

Карбэтоксиглицин образует некоторые характерные соли. Если растворить кислоту в аммиаке и отогнать избыток основания кипячением, то полученная нейтральная жидкость образует на холоду с нитратом серебра бесцветный осадок, состоящий из очень тонких хорошо растворимых в воде иголочек; с ацетатом свинца также образуется кристаллический осадок, который дает видимые под микроскопом «ледяные узоры» и хорошо растворяется в горячей воде. Значительно хуже растворим в воде осадок, получаемый при взаимодействии нитрата окиси ртути с раствором аммиачной соли. Этот осадок растворяется лишь в значительно более горячей воде, причем образуется небольшое количество окрашенного в черный цвет продукта; при охлаждении выпадает в виде длинных тонких игл. Хлорид железа при добавлении к раствору аммиачной соли дает маслянистое помутнение, которое при избытке хлорида железа переходит в раствор, приобретающий темно-красный цвет. Водный раствор свободной кислоты при кипячении с окисью меди дает синее окрашивание, однако значительно более слабое, чем образующееся в случае медной соли гликоколла.

К сожалению, нам не удалось произвести омыления карбэтоксиглицина до соответствующей глицилкарбоновой кислоты, так как взаимодействие со щелочами происходит лишь при более высоких температурах, при которых происходит декарбоксилирование.

Карбэтоксиглицинамид, $C_2H_5CO_2—NH—CH_2—CO—NH_2$

7 г эфира карбэтоксиглицина помещали в закрытую пробирку с двойным объемом жидкого аммиака и оставляли на два дня при комнатной температуре. Если затем открыть пробирку и дать аммиаку улетучиться, остается масса блестящих белых кристаллов. Их растворяли в теплом ацетоне, затем снова осаждали, медленно добавляя петролейный эфир. При этом выпадал чистый амид в виде красивых блестящих кристаллов. Для анализа его высушивали в вакууме.

0,1676 г вещества: 0,2527 г CO_2, 0,1035 г H_2O;
0,1344 г вещества: 22,5 куб. см N (19°, 769 мм).
$C_5H_{10}N_2O_3$. Вычислено: C 41,09; H 6,85; N 19,18.
Найдено: C 41,12; N 6,86; N 19,25.

Амид кристаллизуется в виде тонких пластинок, которые при 95° начинают спекаться, а при 101—103,5° (с поправкой) плавятся. Он хорошо растворяется в воде, спирте, уксусном эфире и ацетоне, несколько хуже — в хлороформе, очень плохо — в этиловом эфире и почти не растворяется в петролейном эфире. Со щелочами и небольшим количеством сульфата меди дает синее, отливающее фиолетовым окрашивание. При стоянии в водном растворе с одной молекулой нормальной щелочи при комнатной температуре образует аммиак; образуется также небольшое количество карбэтоксиглицина; остаток амида остается неизменным. В отличие от изомерного эфира гидан-

тоиновой кислоты, этот амид не превращается в гидантоин. При выпаривании с 25%-ной соляной кислотой образуется хлористый аммоний и карбэтоксиглицин. Даже при четырех-шестичасовом нагревании до 110—160° образуются маслянистые продукты, но не гидантоин.

Карбэтоксиглицинхлорид

5 г карбэтоксиглицина помещали в колбу и заливали 5 г тионилхлорида. При нагревании до 39—40° происходило постепенное растворение с выделением соляной и серной кислоты. Затем нагревали в течение 1 мин на водяной бане и удаляли избыток тионилхлорида при сильно пониженном давлении и температуре 35—40°. Оставшееся в осадке бледно-желтое масло растворяли в 35 мл абсолютного эфира и фильтровали.

Судя по отношению к воде и спирту, полученный продукт представляет собой хлорангидрид: он образует с ними карбэтоксиглицин и эфир карбэтоксиглицина соответственно. Он не поддается перегонке и не кристаллизуется, хорошо растворим в эфире и хлороформе, но нерастворим в петролейном эфире. При длительном стоянии над натронной известью разлагается. Эфирный раствор отличается стойкостью.

Новый синтез эфира карбэтоксиглицилглицина

5 г карбэтоксиглицина хлорируют, как описано выше, растворяют в 35 мл абсолютного эфира и вносят каплями при охлаждении в раствор из 6,5 г эфира гликоколла в 13 мл абсолютного этилового эфира. Выпавшую в осадок кристаллическую массу промывают небольшим количеством холодной воды, растворяют в бензоле и снова осаждают петролейным эфиром. Полученный продукт имеет точку плавления 87° и остальные свойства, присущие эфиру карбэтоксиглицилглицина. Выход составляет 60% в расчете на взятое количество карбэтоксиглицина. Водный экстракт содержит солянокислый эфир гликоколла.

Новый синтез эфира карбэтоксидиглицилглицина

15 г карбэтоксиглицина хлорируют, растворяют в 100 мл абсолютного этилового эфира и медленно при встряхивании добавляют в раствор из 25 г эфира глицилглицина в 100 мл хлороформа. Образующийся кашицеобразный осадок выпаривают до сухого состояния на водяной бане и растворяют в 60 мл горячей воды. Обесцветив раствор с помощью животного угля, охлаждают его; при этом постепенно в виде чешуек выпадает эфир карбэтоксидиглицилглицина. Выход составляет 90% в расчете на эфир глицилглицина.

0,1463 г вещества: 18,0 куб. см N (18°, 777 мм).
$C_{11}H_{19}N_3O_6$. Вычислено: N 14,53.
Найдено: N 14,54.

Точка плавления 160—161° (с поправкой 162—163°), т. е. такая же, как и для препарата, полученного другим способом.

Данный метод получения предпочтительнее описанного в предыдущем сообщении.

Эфир карбэтоксиглицилаланина,



$C_2H_5CO_2—NH—CH_2—CO—NH—CH(CH_3)—CO_2C_2H_5$

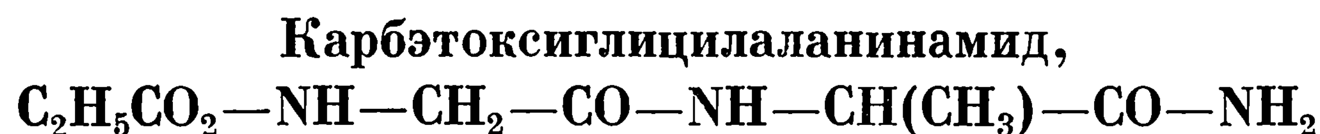
5,5 г карбэтоксиглицина хлорируют, растворяют в 38 мл абсолютного этилового эфира и медленно добавляют к раствору 9 г аланинового эфира в 50 мл абсолютного этилового эфира. При этом выпадает в виде сиропа солянокислый аланиновый эфир, который при охлаждении и помешивании застывает. При дальнейшем выпаривании эфирного раствора новый сложный эфир также выпадает в виде сиропа, который при охлаждении кристаллизуется. Полученную массу промывают смесью одной части эфира и одной части петролейного эфира. Выход — 7 г, или 77% в расчете на карбэтоксиглицин. Полученный продукт растворяют в небольшом количестве этилового эфира и добавляют петролейный эфир до слабого помутнения. Через несколько часов начинается кристаллизация сложного эфира, которая доводится до конца добавлением петролейного эфира.

Для анализа препарат подвергают повторной перекристаллизации из этилового эфира и высушивают над серной кислотой.

0,1806 г вещества: 0,3224 г CO_2, 0,1210 г H_2O;
0,1940 г вещества: 19,1 куб. см N (18,5°, 754 мм).
$C_{10}H_{18}N_2O_5$. Вычислено: C 48,78; H 7,32; N 11,38.
Найдено: C 48,68; H 7,51; N 11,25.

Этот сложный эфир кристаллизуется в виде тонких игл, которые, срастаясь, образуют звездчатые друзы; они спекаются при 62° и плавятся при 65,5—66,5° (с поправкой). Во всех обычных растворителях, кроме петролейного эфира, это вещество хорошо растворимо.

Карбэтоксиглицилаланинамид,



$C_2H_5CO_2—NH—CH_2—CO—NH—CH(CH_3)—CO—NH_2$

7 г эфира карбэтоксиглицилаланина оставляли на два дня в закрытой пробирке с равным объемом жидкого аммиака. Начиналось растворение. После испарения аммиака над натронной известью оставался сироп, который обрабатывали смесью из одной части спирта и двух частей этилового эфира; в результате обработки происходила кристаллизация, выход — 5 г, или 80% теоретического.

Для анализа вещество подвергали перекристаллизации из спирта и высушивали над серной кислотой.

0,1970 г вещества: 0,3189 г CO_2, 0,1211 г H_2O;
0,1786 г вещества: 29,8 куб. см N (19°, 777 мм).
$C_8H_{15}N_3O_4$. Вычислено: C 44,24; H 6,91; N 19,35.
Найдено: C 44,15; H 6,89; N 19,34.

Амид кристаллизуется в виде игл, которые срастаются парами. Точка плавления — 136,5—137,5° (с поправкой). Он дает сильную фиолетово-красную биуретовую реакцию, хорошо растворим в воде, хуже — в спирте и очень плохо — в эфире.

Карбэтоксиглицилаланин, $C_2H_5CO_2—NH—CH_2—CO—NH—CH(CH_3)—CO_2H$

1,25 г эфира карбэтоксиглицилаланина растворяли в 25 мл воды, добавляли 5 мл нормальной NaOH и после стояния в течение 1 ч при комнатной температуре нейтрализовали 5 мл нормальной серной кислоты; раствор выпаривали при сильно пониженном давлении. Осадок экстрагировали 25 мл горячего спирта, выпаривали фильтрат при пониженном давлении и растворяли в небольшом количестве горячей воды. При охлаждении выпадала кислота. Выход — 0,9 г, или 81% теоретического.

Для анализа вещество еще раз подвергали кристаллизации из воды и высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,2289 г вещества: 0,3678 г CO_2, 0,1325 г H_2O;
0,1224 г вещества: 13,4 куб. см N (18°, 777 мм).
$C_8H_{14}N_2O_5$. Вычислено: C 44,04; H 6,42; N 12,84.
Найдено: C 43,82; H 6,43; N 12,94.

Кислота кристаллизуется в виде длинных игл, которые плавятся при 185—186° (с поправкой 187,5—188,5°), дает сильнокислую реакцию.

Хлорацетилаланиновый эфир, $ClCH_2—CO—NH—CH(CH_3)—CO_2C_2H_5$

10 г хлорацетилхлорида в смеси с 60 мл абсолютного этилового эфира постепенно при охлаждении и встряхивании вносили в раствор из 20 г эфира аланина и 60 мл абсолютного этилового эфира. При этом выпадала кристаллическая масса солянокислого эфира аланина. При выпаривании эфирного раствора оставался сироп, который при охлаждении и перемешивании кристаллизовался. Полученную массу растворяли в небольшом количестве этилового эфира, добавляли петролейный эфир до помутнения и нагревали выпавшие кристаллы с 5 мл воды. Масса плавилась, а часть — хлоруксусная кислота — переходила в раствор; после декантирования промывали небольшим количеством воды до исчезновения кислой реакции. Оставшееся масло растворяли в небольшом количестве этилового эфира и, добавив петролейный эфир, вызывали кристаллизацию.

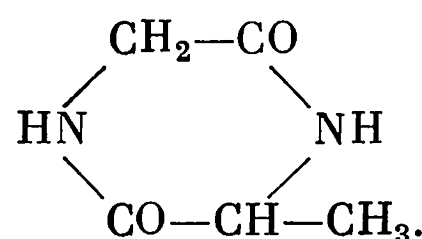
Выход — 10 г, или 60% при расчете на эфир аланина.

Для анализа продукт еще раз растворяли в этиловом эфире, осаждали петролейным эфиром и высушивали над серной кислотой.

0,2431 г вещества: 0,3860 г CO_2, 0,1359 г H_2O;
0,2593 г вещества: 17 куб. см N (20°, 762 мм).
0,1890 г вещества: 0,1473 г AgCl.
$C_7H_{12}NO_3Cl$. Вычислено: C 43,41; H 6,22; N 7,25; Cl 18,39.
Найдено: C 43,31; H 6,21; N 7,52; Cl 18,31.

Эфир кристаллизуется в виде длинных игл и пластинок, имеющих форму граней пирамиды. Точка плавления 48,5—49,5° (с поправкой). Он растворяется в 15 частях воды. Хорошо растворим в спирте, уксусном эфире, ацетоне, хлороформе и этиловом эфире, очень плохо растворим в петролейном эфире. При кипячении со щелочами или аммиаком отдает свой хлор. При добавлении в раствор нитрата серебра происходит помутнение даже на холоде.

Глициналаниновый ангидрид (метилдиаципиперазин)



2 г эфира хлорацетилаланина нагревали в пробирке в течение 4 ч при 100° с 20 мл спиртового раствора аммиака, насыщенного при 0°. Затем аммиак и спирт выпаривали на водяной бане и воздействовали на осадок добавлением 150 мл ацетона в экстракционном аппарате Сокслета. Ацетон выпаривали на водяной бане, осадок растворяли в небольшом количестве горячего спирта и обесцвечивали с помощью животного угля. Достаточно концентрированный фильтрат затвердевал постепенно в виде массы блестящих кристаллов. Выход — 1 г, или 75% теоретического. Для анализа производили повторную перекристаллизацию из спирта и высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,1693 г вещества: 0,2904 г CO_2, 0,0976 г H_2O;
0,1453 г вещества: 28,2 куб. см N (20°, 749 мм).
$C_5H_8N_2O_2$. Вычислено: C 46,88; H 6,25; N 21,88.
Найдено: C 46,78; H 6,41; N 21,88.

Ангидрид кристаллизуется в виде тонких игл. При нагревании он буреет при температуре 236°; плавится при быстром нагревании при 238—239° (с поправкой 244—245°) с разложением. Он хорошо растворим в воде и горячем спирте, но плохо — в ацетоне. Обладает нейтральной реакцией, безвкусен.

Эфир хлорацетилглицилглицина

Если раствор из 5,3 г хлорацетилхлорида в 35 мл хлороформа добавлять постепенно в раствор из 7,5 г эфира глицилглицина в 60 мл хлороформа, то происходит нагревание смеси, а через некоторое время наступает кристаллизация. Однако нет необходимости дожидаться ее. Можно сразу же выпарить хлороформ, промыть кристаллический осадок этиловым эфиром и уда-

лить неразложившийся хлорид. Затем экстрагируют осадок 150 мл горячего хлороформа и получают при выпаривании около 4 г нового вещества.

Полученный продукт можно легко подвергнуть очистке растворением и осаждением из ацетона, хлороформа или спирта. Так, 3,7 г неочищенного продукта при осаждении из 70 мл ацетона дают 3 г чистого препарата с точкой плавления 151—152° (с поправкой 153—154°), для анализа препарат высушивали в вакууме.

0,1911 г вещества: 0,2844 г CO_2, 0,0985 г H_2O;
0,1935 г вещества: 0,1167 г AgCl;
0,1902 г вещества: 19,1 куб. см N (17°, 762 мм).
$C_8H_{13}O_4N_2Cl$. Вычислено: C 40,58; H 5,549; N 11,83; Cl 15,00.
Найдено: C 40,60; H 5,77; N 11,69; Cl 14,93.

Эфир кристаллизуется в виде игл.

При нагревании со спиртовым раствором аммиака до 100° образуется бесцветная плохо растворимая в воде масса, которая дает сильную биуретовую реакцию; это вещество подлежит дальнейшему подробному исследованию.

Хлорацетилглицилглицин

4 г тонко измельченного порошка эфира хлорацетилглицилглицина встряхивали при обычной температуре с 18,4 мл н. NaOH (1,1 моль); через несколько минут при слабом нагревании этот эфир растворяется в виде соответствующей кислоты. При добавлении 18,4 мл нормальной соляной кислоты кислота сразу же осаждается. После стояния в течение 1 ч при 0° количество осадка достигает 2,5 г. Путем выпаривания маточного раствора при сильно пониженном давлении было получено еще 0,9 г вещества. Для очистки продукта достаточно однократного растворения и осаждения из четырехкратного количества горячей воды. Для анализа вещество высушивали в вакууме.

0,2047 г вещества: 0,2591 г H_2O;
0,1828 г вещества: 20,4 куб. см N (15°, 773 мм).
$C_6H_9O_4N_2Cl$. Вычислено: C 34,52; H 4,36; N 13,42.
Найдено: C 34,52; H 4,47; N 13,29.

Кислота плавится в капиллярной пробирке при 175—177° (с поправкой 178—180°) и при этом буреет.

Она кристаллизуется из воды в виде микроскопически мелких призм, хорошо растворяется в горячем спирте, из которого легко кристаллизуется; в ряду ацетон, хлороформ, эфир растворимость последовательно ухудшается. При нагревании кислоты в течение часа при 100° с десятикратным количеством водного аммиака (25%) и при последующем выпаривании на водяной бане остается сироп, который, охлаждаясь, быстро затвердевает. Если осадок снова растворить в небольшом количестве воды и затем добавить спирт, то осаждается маслянистая масса, которая быстро затвердевает в виде микроскопических кристаллических игл. Повторяя эту про-

цедуру, получают свободный от хлора препарат, который, судя по данным анализа и свойствам, мы считаем искомым диглицилглицином



$$NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2H.$$

Подробное исследование препарата должно окончательно решить вопрос о его структуре.

В заключение нам хотелось бы рассмотреть здесь еще два до сих пор неизвестных соединения, которые были получены для других, пока не удавшихся опытов по синтезу.

Ацетилаланин, $CH_3—CO—NH—CH(CH_3)—CO_2H$

По аналогии с получением ацетиллейцина из эфира лейцина был применен следующий метод синтеза [2]. 5 г эфира аланина добавляли в 10 г ангидрида уксусной кислоты и нагревали 5 мин на водяной бане. После добавления 30 мл воды и кратковременного нагревания отгоняли воду и уксусную кислоту при сильно пониженном давлении на бане с температурой 50—60°. Остававшийся после этого сироп растворяли в 40 мл воды и после добавления 50 мл нормальной NaOH оставляли стоять в течение часа. Затем добавляли 50 мл нормальной соляной кислоты и выпаривали при сильно пониженном давлении. Осадок экстрагировали 30 мл горячего спирта, спирт выпаривали при пониженном давлении, а осадок растворяли в ацетоне. Из охлажденного раствора выпадала большая часть кислоты; некоторое количество удавалось получить из маточного раствора. Выход — 5 г, или 80% (при расчете на эфир аланина).

Для анализа продукт еще раз подвергали кристаллизации из ацетона и высушивали над серной кислотой.

0,2537 г вещества: 0,4250 г CO_2, 0,1546 г H_2O:
0,2773 г вещества: 25,2 куб. см N (18°, 778 мм).
$C_5H_9N_3$. Вычислено: C 45,80; H 6,87; N 10,69.
Найдено: C 45,70; H 6,77; N 10,76.

Кислота кристаллизуется в виде ромбических табличек; точка плавления — 137° (с поправкой 137,5°). Она дает кислую реакцию и имеет кислый вкус. Кислота хорошо растворяется в воде и спирте, хуже — в ацетоне и еще хуже — в эфире.

Попытка хлорирования с помощью фосфорхлоридов или тионилхлорида не удавалась; несмотря на самые разнообразные изменения условий эксперимента, получались аморфные продукты, содержащие фосфор (или соответственно серу).

[2] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 449.

Ацетилглицилглицин,



$CH_3—CO—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—CO_2H$

8 г уже знакомого читателю эфира ацетилглицилглицина [3] превращали в тонкий порошок и растворяли при обычной температуре в 20 мл воды при встряхивании. К полученному раствору постепенно прибавляли 44 мл нормальной NaOH (1,1 моля), причем начиналось медленное нагревание; смесь оставляли на час, затем добавляли 44 мл нормальной соляной кислоты, выпаривали при сильно пониженном давлении для сухого состояния и кипятили осадок со 150 мл спирта. После концентрирования спиртового раствора до 20 мл и охлаждения вновь образованная кислота выпадала в виде кристаллического осадка. Выход составил 5,5 г. После растворения и последующего осаждения из 60 мл горячего спирта получали 4,2 г чистого препарата. Для анализа продукт высушивали в вакууме.

0,1738 г вещества: 0,2650 г CO_2, 0,0918 г H_2O;
0,1086 г вещества: 15,4 куб. см N (18°, 746 мм).
$C_6H_{10}O_4N_2$. Вычислено: C 41,36; H 5,80; N 16,12.
Найдено: C 41,58; H 5,92; N 16,04.

Кислота плавится при 184—186° (с поправкой 187—189°) после предварительного спекания. Она имеет кислый вкус и дает кислую реакцию, очень хорошо растворяется в воде и хуже в спирте, ацетоне и эфире. Из горячего спирта она кристаллизуется в виде пластинок, которые часто выглядят как тонкие заостренные на концах призмы.

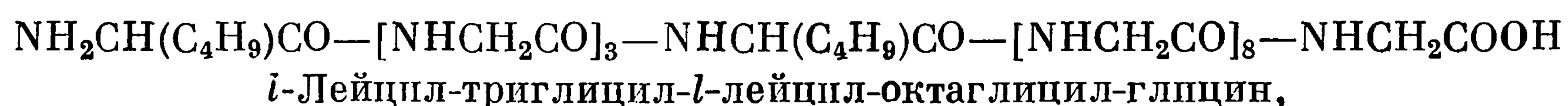
---

[3] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1902, 35, 1101.

СИНТЕЗ ПОЛИПЕПТИДОВ *

В соответствии с ранее намеченной программой [1] я стремился синтезировать полипептиды с непрерывной цепью максимально возможной длины, чтобы иметь возможность сравнить такие продукты с природными белками. Для этой цели наиболее пригодны смешанные формы с оптически активными аминокислотами. При этом синтез упрощается, так как образования стереоизомеров, возможного при использовании рацемических препаратов, не происходит. Из практических соображений я использовал ранее осуществленные реакции соединения гликоколла с лейцином, но на этот раз с активным *l*-лейцином, и мне удалось продолжить синтез октадекапептида [2], состоящего из 15 остатков гликоколла и трех остатков *l*-лейцина; следовательно, размер наибольшего из известных ранее полипептидов [3] был больше еще на шесть звеньев.

Исходным материалом для синтеза служил, с одной стороны, пентаглицилглицин [4] и, с другой, *d*-α-бромизокапронил-диглицилглицин [5], $BrCH(C_4H_9)CO—(NHCH_2CO)_2—NHCH_2COOH$. Подобно рацемическому соединению [6], последний легко хлорировался и соединялся с гексапептидом. Обрабатывая бромсоединение аммиаком, получали *l*-лейцилоктаглицилглицин, $NH_2CH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_8—NHCH_2COOH$. Этот пептид подобным образом через соединение с *d*-бромизокапронил-диглицилглицином и последующее аминирование мог быть переведен в тетрадекапептид



$$NH_2CH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_3—NHCH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_8—NHCH_2COOH$$

l-Лейцил-триглицил-*l*-лейцил-октаглицил-глицин,

---

[1] Ber. chem. Ges., 39, 2893 (1906).

[2] Правильнее употреблять слово «октокайдекапептид». В учебниках я нашел для углеводородов $C_{18}H_{38}$ сокращенное наименование «октадекан». Я посчитал правильными наименования «октодекан» и «октодекапептид», в то время как «октапептид» является правильным производным от οκτάκις. Но кажущееся противоречие между «октапептидом» и «октодекапептидом» определенно должно привести к недоразумениям, поэтому я, несмотря на языковые погрешности, хочу отдать предпочтение написанию «октадекапептид».— *Э. Фишер.*

В дополнение к этому примечанию хочу добавить, что выбор правильного написания термина, как следует из работы Янсена (*Jansen.*— Ber. chem. Ges., 1906, 39, 4448), основан на латинских корнях, поэтому правильно написание octan и decan. Поэтому написания «нонан» и «ундекан», к сожалению, получили права гражданства вместо правильных написаний «эннеан» и «хендекан» (см.: *Meyer-Jacobson*, 2-е изд., т. I, ч. I, с. 151, примечание 3).— *П. Якобсон.*

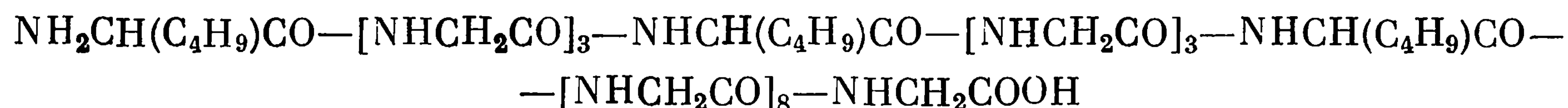
[3] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 2893.

[4] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 472.

[5] Ber. chem. Ges, 1906, 39, 2907.

[6] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 456.

а затем повторением аналогичных реакций превращен в октадекапептид



$$NH_2CH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_3—NHCH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_3—NHCH(C_4H_9)CO—$$
$$—[NHCH_2CO]_8—NHCH_2COOH$$

l-Лейцил-триглицил-*l*-лейцил-триглицил-*l*-лейцил-октаглицил-глицин.

Практическое осуществление синтеза, с одной стороны, было облегчено малой растворимостью бромпроизводного в воде, с другой, затруднено сильным вспениванием щелочного раствора, применяемого при реакции соединения фрагментов. Эти затруднения могли быть полностью устранены использованием больших емкостей и встряхиванием со стеклянными шариками, так что удлинение цепи проходило вполне удовлетворительно. Большие усилия надо затратить, чтобы получить чистое бромпроизводное. Так как в процессе реакции присоединение пептидов происходило медленно, при подкислении они осаждались вместе с бромпроизводными, что затрудняло их разделение. По этой причине я использовал бромизокапронил-диглицил-глицилхлорид в таком избытке (в 3—4 раза больше, чем требовалось по теории), что практически весь полипептид оказывался прореагировавшим. При этом, конечно, возникали значительные количества бромизокапронил-диглицилглицина, однако он сравнительно легко растворим в воде и поэтому мог быть легко отделен от высокомолекулярного плохо растворимого в воде бромпроизводного.

Для сравнения с высокомолекулярными продуктами из *d*-α-бромизокапронил-диглицил-глицина и триглицил-глицина был еще получен октапептид.



$$NH_2CH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_6—NHCH_2COOH$$

l-лейцил-гексаглицил-глицин

Четыре новых полипептида образовывали бесцветный, нечетко кристаллический порошок. Три низших пептида можно было легко отличить от ранее описанных оптически неактивных продуктов благодаря тому, что они не содержали кристаллизационной воды и поэтому при элементном анализе давали значительно более точные цифры. Для октапептида результаты анализа указывали на незначительное содержание прочно связанной воды. Формула соединения была, впрочем, хорошо подтверждена более точным анализом соответствующего бромпроизводного.

Ранее установленная структурная формула, само собой разумеется, имела только силу предположения, что соединение в полипептиде происходит через аминогруппы. Я остановился на ней как на вероятной, но категорически подчеркиваю, что окончательных доказательств для этого еще недостает.

Растворимость в воде наиболее велика у октапептида, при нагревании для растворения требовалось 14—15 частей воды. Она была хуже у декапептида и еще хуже у двух последних продуктов, для растворения которых требовалось 100 частей горячей воды. Правда, с этим количеством воды образуется не совсем прозрачный раствор, так как в полученном в сухом состоянии

веществе содержалась всегда небольшая часть, плохо растворимая в горячей воде. Наиболее бросалось в глаза это явление в случае татрадекапептида.

Все эти высокомолекулярные полипептиды образовывали с минеральными кислотами плохо растворимые соли, которые для трех последних должны были быть слегка подогреты с разбавленной щелочью, прежде чем образовать прозрачный раствор. Теплые, отфильтрованные до прозрачности водные растворы тетрадекапептида и октадекапептида становились на холоду опалесцирующими без выпадения в осадок заметных количеств вещества. Однако достаточно быстро осаждение происходило при добавлении концентрированного раствора сульфата аммония.

Фосфорновольфрамовая кислота немедленно осаждала все четыре соединения из сернокислотных растворов, точно так же действовал раствор таннина на холодные водные или сернокислотные растворы тетрадека- и октадекапептидов. Само собой разумеется, что все четыре соединения давали сильную биуретовую реакцию.

Благодаря этим свойствам эти соединения приближаются к природным белкам и являются впервые встреченными в природе соединениями, которые без раздумий могут быть отнесены к соединениям, рассматриваемым как белки. Тот факт, что они не дают цветных реакций по Миллону и Адамкевичу, а также ксантопротеиновой и сернокислотной проб, вполне естествен, поскольку они не содержат тирозина, триптофана и цистина.

Октадекапептид превосходит по молекулярному весу, равному 1213, самые крупные жиры, из которых, например, тристеарин имеет молекулярный вес только 891. Он относится, таким образом, к сложнейшим системам, которые могут быть получены с помощью синтеза, даже если не обращать внимания на строение. Если представить себе на месте многочисленных остатков гликоколла другие аминокислоты, такие, как фенилаланин, тирозин, глутаминовую кислоту и т. д., то мы придем к молекулярному весу в два — три раза большему, а следовательно, к значениям, близким к природным белкам. Для других природных веществ необходимо, конечно, предположить более значительные величины, порядка 12000—15000. Но, по моему мнению, эти цифры основаны на очень сомнительном предположении, еще не имеющем достаточных гарантий, о том, что природные белки представляют собой единообразные конструкции.

На основании прежних опытов я не сомневаюсь в том, что синтез с помощью подобных методов может привести к большему, чем октадекапептид, непрерывному соединению. Я должен, однако, от такого рода опытов, не только трудных, но и дорогостоящих, пока отказаться и постараться построить комбинации большого числа различных аминокислот, возможно такие, в которых в цепи рядом расположены неодинаковые аминокислотные остатки. Я полагаю, что такие полностью смешанные формы в природе предпочтительны.

В конце этого сообщения будет еще описан *d*-аланил-*l*-лейцин, относящийся к группе уже известных дипептидов лейцина и полученный обычными методами без каких-либо затруднений.

d-α-Бромизокапронил-гексаглицил-глицин

К раствору 5 г триглицилглицина (1,5 моля) в 20 мл воды и 20,4 мл раствора едкого натра (1,5 моля) при сильном охлаждении и непрерывном встряхивании добавляли 8 порциями 5 г хлорида *D*-α -бромизокапронилдиглицилглицина (1 моль) и постепенно еще 40 мл воды и 13 мл н. раствора NaOH. Чтобы избежать сильного пенообразования, мы были вынуждены добавлять стеклянные шарики. Добавление хлорида занимало почти $^3/_4$ ч. Реагирующую смесь встряхивали еще 2 ч при одновременном охлаждении льдом, при этом она столь сильно сгущалась, что встряхивание уже было не нужно. Затем смесь подкисляли 14 мл пятинормальной соляной кислоты, выпавшее в осадок бропроизводное отфильтровывали и высушивали на глине. После окончательного высушивания над серной кислотой в вакуум-эксикаторе выход составлял 6,2 г, или 80% от теоретического.

Для очистки 6 г полученного вещества растворяли в 70 мл холодной воды с достаточным количеством раствора карбоната натрия, удаляли незначительный осадок центрифугированием и фильтрованием и бромпроизводное осаждали соляной кислотой. Выход составлял 5 г.

Для анализа вещество еще раз точно так же перерастворяли и высушивали при 100°.

0,1898 г вещества: 0,2797 г CO_2, 0,0954 г H_2O;
0,1923 г вещества: 27,8 см^3 N (22°, 754 мм);
0,1648 г вещества: 0,0521 г AgBr.
$C_{20}H_{32}O_9N_7Br$ (594,5).
Вычислено: C 40,37; H 5,43; N 16,53; Br 13,45.
Найдено: C 40,19; H 5,62; N 16,33; Br 13,45.

Для оптических измерений использовали раствор в н. NaOH. 0,3250 г вещества, общий вес раствора 4,0908 г, $\alpha_D^{20^\circ} = 1{,}0639$. Вращение в 1 дм кювете при 20° натриевого луча на 30° вправо. Отсюда

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = +3{,}55^\circ.$$

Через 18 ч вращение почти полностью исчезает.

Бромпроизводное дает сильную биуретовую реакцию. Оно не растворяется в абсолютном этиловом спирте, эфире, хлороформе, холодной воде, уксусном эфире, ацетоне. Оно также плохо растворимо в горячей воде. В капиллярной трубке оно при 240° (246 с поправкой) приобретает желтую окраску, переходящую в коричневую, и разлагается при повышении температуры без плавления.

l-Лейцил-гексаглицил-глицин,



$NH_2CH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_6—NHCH_2COOH$

Смешивают 3 г *d*-α-бромизокапронил-гексаглицил-глицина с приблизительно 20 мл жидкого аммиака в закрытой пробирке, образующиеся при этом коричневые хлопья растворяются. Раствор сначала окрашивается в желтый цвет, затем, приблизительно через полчаса, при комнатной температуре ста-

новится темно-синим и в конце концов полностью обесцвечивается. Отщепление брома заканчивается после четырехдневного выдерживания при 25°. После испарения аммиака осадок для удаления бромистого аммония дважды кипятят с 30 мл спирта. Промытый спиртом и эфиром осадок весит 2,5 г. Выход чистого пептида составляет 95% от теоретически рассчитанного.

Для очистки осадок растворяют в 14-кратном количестве горячей воды, причем иногда, но не всегда, появляется красноватое окрашивание. После охлаждения пептид в основной массе выпадает в осадок, но никогда четко не кристаллизуется. Остаток осаждается спиртом из маточного раствора.

Для анализа препарат еще раз аналогичным образом перерастворяют и высушивают при 100° в вакууме над пятиокисью фосфора.

0,1511 г вещества: 0,2520 г CO_2, 0,0850 г H_2O;
0,1610 г вещества: 29,0 см³ N (18°, 770 мм).
$C_{20}H_{34}O_9N_8$ (530, 59). Вычислено: C 45,23; H 6,46; N 21,17.
Найдено: C 45,48; H 6,29; N 21,13.

Для оптических измерений 0,2181 г вещества в эквимолекулярных количествах нормальной NaOH и воды растворяли. Собственный вес раствора 3,4586 г, $d^{20°} = 1,05$. Вращение в 1 дм кювете натриевого света 0,42° (± 0,02°) вправо. Отсюда

$$[\alpha]_D^{20°} = +6,34° (\pm 0,04°).$$

Октапептид не имел точки плавления. При осторожном нагревании в капиллярной трубке он при 200° желтел, при 250° становился коричневым и при 300° разлагался.

Его соли с минеральными кислотами были плохо растворимы в холодной воде. Из теплого раствора октапептида в очень разбавленной азотной кислоте нитрат выпадал в осадок в виде зернистого порошка. Осадок состоял из микроскопически малых шаровидных образований, в которых невозможно было четко различить никаких кристаллических структур. Сульфат и хлоргидрат вели себя аналогичным образом.

В разбавленных щелочах октапептид растворялся легко, в аммиаке — при нагревании. Биуретовая реакция была очень сильной. При кипячении водного раствора с окисью меди образовывалась очень легко растворимая медная соль. Вследствие этого окраска раствора была слабо-голубой. Эбулиоскопическое определение молекулярного веса давало неопределенные и очень неправдоподобные величины. Об этом позднее будет подготовлено сообщение в связи со свойствами простых полипептидов.

d-α-Бромизокапронил-октаглицил-глицин

4,8 г (1 моль) пентаглицил-глицина были растворены в 40 мл воды и 14 мл (1 моль) нормальной NaOH — в большой (объемом 200 мл) колбе для встряхивания при сильном охлаждении, в которую затем приблизительно восьми порциями в течение $^3/_4$ ч добавляли 5 г хлорида, *d*-α-бромизокапро-

нил-диглицил-глицина (1 моль) и 14 мл нормальной NaOH. В продолжение всей операции колбу, куда были помещены 20 стеклянных шариков диаметром 0,6 см, сильно встряхивали при температуре около 0°. В конце концов вся колба заполнялась пеной, и твердый хлорид исчезал. Прибавлением 6 мл разбавленной ($^1/_5$ н.) соляной кислоты вся масса превращалась в плотную белую кашу. После продолжительного центрифугирования большую часть маточного раствора удавалось отсосать, тогда как остаток переносили для просушки на глину. Окончательно продукт реакции высушивали в вакууме над пятиокисью фосфора до состояния, когда его можно было растереть в агатовой ступке в порошок. Выход продукта достигал 6—6,5 г, или 65—70% от теоретического.

Для очистки тонко растертое вещество необходимо было залить 50-кратным количеством воды, затем прибавить 1,5 моля нормального раствора соды и, сильно встряхивая, перевести смесь в раствор, из которого незначительное количество нерастворимого серого хлопьевидного вещества отфильтровать, а почти бесцветный фильтрат, несмотря на почти сразу же начинающееся помутнение, подкислить несколько большим, чем эквивалентное, количеством нормальной соляной кислоты.

При этом бромпроизводное немедленно выделялось в виде белого осадка, который медленно оседал и под микроскопом выглядел как чрезвычайно тонкий, но не четко кристаллический рыхлый порошок. После выдерживания на льду в течение 1—2 ч осадок отделяли от жидкости отсасыванием, промывали водой до исчезновения реакции на хлор, хорошо отжимали и высушивали в вакууме над пятиокисью фосфора. Тонко растертое вещество выглядело как рыхлая белая масса, иногда имеющая желтый оттенок.

Для анализа его еще раз аналогичным образом перерастворяли, затем сушили сначала в вакуум-эксикаторе, наконец, в вакууме при 80° над пятиокисью фосфора.

0,20,75 г вещества: 0,0549 г AgBr;
0,1922 г вещества: 29,2 см^3 N (17^0, 769 мм).
$C_{24}H_{38}O_{11}N_9Br$ (708,6). Вычислено: Br 11,28; N 17,83.
Найдено: Br 11,26; N 17,88.

При осторожном нагревании в капиллярной трубке вещество окрашивалось в коричневый цвет при 250° (с поправкой), а при 300° (с поправкой) разлагалось со вспениванием.

l-Лейцилоктаглицил-глицин,



$NH_2CH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_8—NHCH_2COOH$

1,7 вышеописанного бромпроизводного вносили в 20—25 мл жидкого аммиака и в закрытой колбе, где большая часть его оставалась нерастворенной, встряхивали в течение 5 дней при температуре около 25°. После удаления аммиака твердый, почти серый осадок был тонко растерт, его прокипятили с 25 мл спирта, отсосали, промыли спиртом и высушили в сушильном шкафу. Конечный продукт весил 1,4 г, или 90% от теоретического. После однократ-

ного перерастворения продукт был абсолютно чистым. С этой целью вещество встряхивали с 50 частями горячей воды и 1,5 моля нормального раствора соды, при этом образовавшийся почти прозрачный раствор быстро отфильтровывали и слабо подкисляли уксусной кислотой. Декапептид тотчас начинал выпадать в виде белого легкого осадка, который после полуторачасового оттаивания на льду отсасывали и промывали водой, спиртом и эфиром. Потери при перерастворении были незначительными.

Для анализа вещество высушивали в вакууме над пятиокисью фосфора при 100° в течение многих часов до постоянного веса.

0,1790 г вещества: 0,2841 г CO_2, 0,1011 г H_2O;
0,1649 г вещества: 25, 63 см³ 0,1 н. H_2SO_4 (по Кьельдалю).
$C_{24}H_{40}O_{11}N_{10}$ (644,7). Вычислено: C 44,67; H 6,25; N 21,78.
Найдено: C 44,30; H 6,32; N 21,82.

Вещество не имело точки плавления. Оно окрашивалось в коричневый цвет при 260° и при 300° медленно становилось совершенно черным. Оно очень плохо растворялось в воде, но довольно легко в сильно разведенной NaOH, соде и аммиаке при нагревании, причем из этих растворов при действии уксусной кислоты выпадало в виде зернистого осадка. В разбавленной соляной кислоте на холоду оно растворялось очень плохо. В концентрированной соляной кислоте оно растворялось легко, а при добавлении воды выпадало в осадок в виде хлоргидрата. Оно давало очень сильную красную биуретовую реакцию.

В противоположность описанному ранее неактивному декапептиду, оно совершенно не окрашивалось перманганатом в холодном растворе карбоната натрия, будучи, очевидно, чистым как последний.

d-α-Бромизокапронил-триглицил-*l*-лейцил-октаглицил-глицин

1 г активного декапептида был растворен при нагревании в 50 мл воды и 1,6 мл нормального раствора NaOH, затем сильно охлажден и к нему при сильном встряхивании со стеклянными шариками добавляли по пять — шесть порций 2,2 г (3,5 моля) хлорид *d*-α-бромизокапронил-диглицил-глицина и 10 мл н. раствора NaOH. Постепенно при сильном встряхивании твердый хлорид исчезал из раствора. После подкисления 4 мл 1/5 нормальной соляной кислотой осадок через полчаса выдерживания сильно центрифугировали около 20 мин, отсасывали, промывали холодной водой и сушили в вакууме над пятиокисью фосфора.

Конечный продукт весил 1,35 г, или 88% от теоретического. Образующийся из избыточного хлорида бромизокапронил-диглицил-глицин почти полностью удалялся из маточного раствора при сгущении последнего в вакууме. Конечный продукт встряхивали со 135 мл горячей воды и 2,1 мл нормального раствора соды, и после удаления фильтрованием очень незначительного количества серого хлопьевидного вещества, оставшегося нерастворенным, бесцветный прозрачный раствор подкисляли 3 мл н. соляной кис-

лоты при охлаждении, при этом образовывался зернистый и сравнительно хорошо выделяющийся белый осадок в количестве 1 г.

Для анализа вещество сушили в вакууме при 100° над пятиокисью фосфора до постоянного веса.

0,1686 г вещества: 0,2680 г CO_2, 0,0909 г H_2O;
0,1586 г вещества: 20,95 см³ 0,1 н. H_2SO_4(по Кьельдалю).
0,1246 г вещества: 0,0230 г AgBr.
$C_{36}H_{58}O_{15}N_{13}Br$ (992,9).
Вычислено: C 43,51; H 5,89; N 18,38; Br 8,05.
Найдено: C 43, 35; H 6,03; N 18,50; Br 7,86.

Вещество при быстром нагревании окрашивалось в коричневый цвет при 255° и разлагалось со вспениванием при 305°.

l-Лейцил-триглицил-*l*-лейцил-октаглицил-глицин, $NH_2CH(C_4H_9)CO{-}[NHCH_2CO]_3{-}NHCH(C_4H_9)CO{-}[NHCH_2CO]_8{-}NHCH_2COOH$

1,2 г бромпроизводного переносили в пробирку приблизительно с 25 мл жидкого аммиака, причем происходило почти полное растворение. При обычной температуре очень быстро выпадал белый осадок, который через 12 ч заполнял всю пробирку кашицеобразной массой. Для того чтобы реакция прошла полностью, пробирку встряхивали 4—5 дней при 25°. После того как аммиак улетучивался, образовавшийся слегка серый осадок растирали в порошок и кипятили с 40 мл спирта. Выход составлял почти 1 г, или 90% от теоретического.

Для очистки препарат кипятили с 100 частями воды, причем очень незначительное количество вещества оставалось нерастворенным. Фильтрат после добавления спирта выпаривали на водяной бане. Раствор быстро мутнел, и, когда после повторного добавления спирта достаточно упаривался, внезапно в осадок выпадал тетрадекапептид в виде белой, зернистой, быстро оседающей массы, которую после выдерживания на льду промывали спиртом и эфиром. После высушивания в вакуум-эксикаторе она весила 0,8—0,9 г.

Высушенное вещество растворялось в горячей воде уже не полностью, и отфильтрованный раствор при длительном стоянии на холоду слабо опалесцировал. При добавлении насыщенного раствора сульфата аммония он быстро образовывал хлопьевидный осадок. Таннин также вызывал осаждение вещества из холодного водного раствора, при нагревании осадок растворялся.

В сильно разведенных щелочах вещество полностью растворялось уже при очень слабом нагревании, в теплых разведенных минеральных кислотах оно также довольно легко растворялось, и при достаточной концентрации на холоду происходило осаждение солей. Особенно хорошо при длительном стоянии и слабом нагревании выпадал крупнозернистый, внешне кристаллический осадок нитрата. Однако под микроскопом он не обладал различимой кристаллической структурой.

Щелочной раствор давал с медными солями сильную, вишнево-красную биуретовую реакцию. Раствор серной кислоты давал уже с разведенной фосфорновольфрамовой кислотой обильный осадок, который при кипячении в основной массе растворялся, а при охлаждении снова выпадал.

Горячий водный раствор при пятиминутном кипячении с окисью меди окрашивался в слабый или достаточно отчетливый голубой цвет.

Для анализа вещество должно было быть высушено до постоянного веса в вакууме при 100° над пятиокисью фосфора.

0,1954 г вещества: 0,3319 г CO_2, 0,1100 г H_2O;
0,1619 г вещества: 28,7 см³ N (14°, 760 мм).
$C_{36}H_{60}O_{15}N_{14}$ (929, 1). Вычислено: C 46,50; H 6,51; N 21,16.
Найдено: C 46,33; H 6,30; N 20,89.

Вещество становилось коричневым при 235° и полностью разлагалось при более высокой температуре без плавления.

d-α-Бромизокапронил-триглицил-*l*-лейцил-триглицил-*l*-лейцил-октаглицил-глицин

1 г тетрадекапептида (1 моль) растворяли в 50 мл воды в рассчитанном количестве (1,2 мл) нормального раствора NaOH и к охлажденному раствору при энергичном встряхивании добавляли несколькими порциями попеременно 1,5 г хлорида *d*-α-бромизокапронил-диглицил-глицина (3,5 моля) и 7 мл нормального раствора NaOH. Затем раствор подкисляли 5 мл 5 н. соляной кислоты, выпавший после выдерживания в течение 1 ч при 0° хлопьевидный осадок промывали и высушивали в вакууме над пятиокисью фосфора. Выход был равен почти 1,1 г, или около 80% от теоретического.

Из маточного раствора, так как это описано в предыдущем опыте, можно было выделить бромизокапронил-диглицил-глицин из непрореагировавшего хлорида.

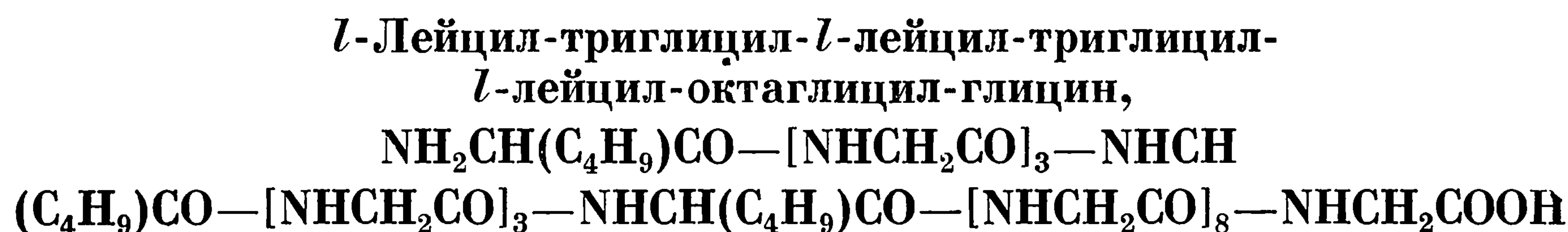
Для очистки новое бромпроизводное растворяли в 20-кратном количестве горячей воды с добавлением 3,5 моля нормального раствора соды и после удаления фильтрованием незначительного количества нерастворившегося вещества раствор подкисляли с небольшим избытком нормальной соляной кислотой. Через короткий промежуток времени выпадал зернистый осадок, который после часового выдерживания на льду промывали холодной водой и высушивали в вакуум-эксикаторе.

Выход в этом случае составлял около 70% от теоретического.

Для анализа вещество высушивали до постоянного веса в вакууме при 100°.

0,1530 г вещества: 0,2533 г CO_2, 0,0810 г H_2O;
0,1505 г вещества: 19,6 см³ 0,1 н. H_2SO_4;
0,2526 г вещества: 0,0383 г AgBr.
$C_{48}H_{78}O_{19}N_{17}Br$ (1277, 3).
Вычислено: C 45,10; H 6,15; N 18,69; Br 6,26.
Найдено: C 45, 15; H 5,92; N 18,30; Br 6,45.

Вещество начинало приобретать коричневую окраску при 240° и разлагалось при 310° (с поправкой) при интенсивном вспенивании.



l-Лейцил-триглицил-l-лейцил-триглицил-l-лейцил-октаглицил-глицин,

$$NH_2CH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_3—NHCH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_3—NHCH(C_4H_9)CO—[NHCH_2CO]_8—NHCH_2COOH$$

1,2 г бромпроизводного переносили в пробирку с приблизительно 20 мл жидкого аммиака, причем образовывался прозрачный, слабо-желтый раствор. Очень быстро начиналось выпадение белого осадка, который заполнял пробирку плотной кашеобразной массой после пятидневного встряхивания при 25°. После испарения аммиака тонкий, порошкообразный, почти белый осадок кипятили с 40 мл спирта, отсасывали, промывали и сушили при 100°. Продукт, полученный таким способом, был нерастворим, так же как описанный тетрадекапептид. Выход полностью лишенного брома полипептида составлял 0,8 г, или около 70% от теоретического.

Для анализа октадекапептид сначала сушили при 100°, а затем при 113° в вакууме над пятиокисью фосфора в течение многих часов.

Несмотря на это, найденные величины содержания углерода были на 1%, а азота на 0,4% ниже. Это указывало на присутствие воды в веществе, полностью лишенном золы и брома. К сожалению, полное удаление воды сильным нагреванием невозможно из-за появления желтого цвета — признака начавшегося разложения.

0,1766 г вещества: 0,3000 г CO_2, 0,1055 г H_2O;
0,1481 г вещества: 0,2530 г CO_2, 0,0863 г H_2O;
0,1491 г вещества: 21,7 см³ 0,1 н. H_2SO_4 (Кьельдаль).
$C_{48}H_{80}N_{18}O_{19}$ (1213,3).

Вычислено:	C 47,50;	H 6,65;	N 20,84.
Найдено:	C 46,33, 46,59;	H 6,68, 6,52;	N 20,43.

Вещество было очень похоже на тетрадекапептид. В 100 частях кипящей воды растворялась его большая часть, но для полного растворения незначительного остатка необходимо добавить огромный избыток воды. Отфильтрованный прозрачный горячий раствор при охлаждении становился слегка мутным. Несмотря на большое разбавление, раствор октадекапептида пенился и при добавлении насыщенного раствора сульфата аммония медленно образовывал осадок. При добавлении серной кислоты он образовывал с фосфорновольфрамовой кислотой сильно аморфный осадок, который при нагревании в значительной степени растворялся, а при охлаждении вновь выпадал. Так же ведут себя водный и сернокислотный растворы при добавлении растворов таннина. Кроме того, горячий водный раствор окрашивается в голубой цвет при кипячении с окисью меди.

В концентрированных кислотах, например в азотной кислоте с удельным весом 1,4, октадекапептид очень легко растворяется. При добавлении воды

из этого раствора, даже когда он не сильно разбавлен, быстро образуется осадок нитрата. В очень разбавленных соляной и серной кислотах октадекапептид при нагревании почти так же легко растворяется, как и в воде. Но при этом можно также наблюдать, что небольшой остаток все же плохо растворим.

Кислые растворы медленно осаждают на холоду значительные количества солей. Водный раствор полипептида ни с хлористой ртутью, ни с азотнокислой закисью ртути осадков не давал. Полипептид давал, что понятно, как ксантопротеиновую, так и миллонову реакции.

d-Бромпропионил-*l*-лейцин

5 г *l*-лейцина ($[\alpha]_D^{20^\circ} = +16^\circ$ в солянокислом растворе) растворяли в 39 мл нормального раствора NaOH (1 моль) и при встряхивании и сильном охлаждении добавляли поочередно четырьмя порциями 6,5 г *d*-бромпропионилхлорида (1 моль), полученного из *d*-бромпропионовой кислоты [7] с углом вращения $\alpha = +46^\circ$, 40 мл нормального раствора NaOH (несколько более 1 моля). Хлорид очень быстро вступал в реакцию. При хорошем охлаждении раствор затем подкисляли 8 мл 5 н. соляной кислоты. Бромпроизводное сначала выпадало в виде маслянистого вещества, но затем в течение часа кристаллизовалось. Его отфильтровывали и промывали сначала водой, затем петролейным эфиром. Выход составлял 8 г. Из маточного раствора выпариванием в вакууме удавалось выделить еще 0,7 г., что вместе давало 8,7 г, или 87% от теоретического выхода. Для очистки продукт растворяли в эфире, удаляли фильтрованием небольшой осадок, сгущенный раствор обрабатывали петролейным эфиром и выпавший в осадок продукт перекристаллизировали из 25-кратного количества горячей воды.

Для анализа и оптических измерений вещество высушивали в вакуум-эксикаторе над пятиокисью фосфора.

0,2031 г вещества: 8,9 см³ N (15°, 770 мм);
0,1781 г вещества: 0,1250 AgBr.
$C_9H_{16}O_3NBr$ (266). Вычислено: N 5,28; Br 30,05.
Найдено: N 5,21; Br 29,87.

Для раствора в спирте или уксусном эфире $[\alpha]_D^{20^\circ} = +2,0^\circ$. В нормальном растворе NaOH вращение сильнее.

0,3054 г вещества. Общий вес раствора 3,8692 г. $d^{20^\circ} = 1,0642$. Вращение в кювете в 1 дм при 20° в натриевом свете 0,48° (± 0,02°) влево. Отсюда

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -5,72^\circ (\pm 0,25^\circ).$$

0,3237 г вещества. Общий вес раствора 4,2002 г $d^{20^\circ} = 1,062$. Вращение в кювете в 1 дм при 20° в натриевом свете 0,48° (± 0,02°) влево. Отсюда

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -5,87^\circ (\pm 0,25^\circ).$$

[7] *Fischer E.*, *Raske K.*— Ber. chem. Ges., 1906, 39, 39995.

Вещество плавилось при 50—51° (с поправкой), после того как при температуре на несколько градусов ниже оно размягчалось. Оно легко растворялось в спирте, эфире, теплом бензоле и уксусном эфире, но было почти нерастворимо в петролейном эфире.

Из воды оно кристаллизовалось в виде тонких игл, которые срастались в пучки.

d-Аланил-*l*-лейцин

Раствор 8 г *d*-α-бромпропионил-*l*-лейцина в пятикратном количестве водного аммиака (25%) оставляли стоять на 6 дней при 24°. Затем, после испарения аммиака при небольшом давлении, твердый белый осадок повторно кипятили и выделяли 3,7 г продукта, лишенного брома. Из маточного раствора бромистый аммоний удаляли с помощью гидроокиси бария и сульфата серебра часто описываемым ранее методом [8] и благодаря этому, выделяли вторую порцию дипептида, которая после однократного переосаждения из водного раствора спиртом весила 1,2 г. Выход составлял, таким образом, почти 4,9 г, или 82% от теоретического.

Для очистки вещество растворяли в небольшом количестве воды и осаждали спиртом или перекристаллизовывали из 240 весовых частей кипящего спирта.

Кристаллы содержали несколько процентов воды, которую было весьма трудно удалить. Для анализа и оптических измерений вещество сушили при 110° в вакууме над пятиокисью фосфора.

0,1346 г вещества: 0,2629 г CO_2, 0,1083 г H_2O;
0,1130 г вещества: 13,4 см³ N (18°, 765 мм).
$C_9H_{18}O_3N_2$ (202,2). Вычислено: C 53,41; H 8,97; N 13,89.
Найдено: C 53,27; H 9,00; N 13,82.

0,3311 г вещества растворяли в воде. Общий вес раствора 3,7750 г $d^{20°} = 1{,}0201$. Вращение в кювете в 1 дм при 20° (натриевый свет) 1,54° (± 0,02°) влево. Отсюда

$$[\alpha]_D^{20°} = -17{,}21° (\pm 0{,}2°).$$

0,3296 г вещества растворяли в воде. Общий вес раствора 3,6407 г $d^{20°} = 1{,}0194$. Вращение в кювете в дм при 20° (натриевый свет) 1,55° (± 0,02°) влево. Отсюда

$$[\alpha]_D^{20°} = -16{,}79° (\pm 0{,}2°).$$

Дипептид плавился при быстром нагревании при 250—251° (255—256° с поправкой) с появлением коричневой окраски и текучести.

Он был чрезвычайно легко растворим в воде, плохо растворим в спирте, при нагревании лучше, чем на холоду, почти нерастворим в эфире, бензоле, хлороформе, ацетоне. Из абсолютного спирта он кристаллизовался в виде тонких четырехугольных пластинок линзообразной формы. Из водного раствора он осаждался спиртом, образуя маленькие тонкие заостренные пластинки. Запах был слабогорьким.

---
[8] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 2911.

О ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ ДИПЕПТИДОВ И ОБ ИХ ОТНОШЕНИИ К ФЕРМЕНТАМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

При последовательном расщеплении фиброина шелка соляной кислотой, трипсином и гидратом барита мы получили продукт, который по своим свойствам и составу представляет собой β-нафталинсульфопроизводное соединения, относящегося к классу дипептидов, и содержащее, как нам кажется, глицин с аланином, так как при полном гидролизе образует эти две аминокислоты[1]. Чтобы выяснить структуру этого соединения, мы предприняли попытку получить его синтетическим путем, пользуясь методом, который незадолго до этого был нами использован для получения β-нафталинсульфоглицилаланина и рацемического β-нафталинсульфоглицилаланина[2]. Воздействием тионилхлорида мы превращали β-нафталинсульфоглицин в соответствующий хлорид и соединяли его с эфиром активного *d*-аланина. Таким же способом соединяли активный β-нафталинсульфо-*d*-аланин с гликоколлом. К сожалению, ни одно из этих синтетических соединений не оказалось идентичным продукту, полученному из шелка. Однако возможно, что последний представляет собой смесь двух первых; это предположение подлежит проверке. Опыты с дипептидами навели нас на мысль провести попутно исследование поведения этих пептидов в отношении панкреатических ферментов; результаты этих исследований явились дополнительным свидетельством близкого родства описанных веществ с природными белками.

Как известно, при триптическом расщеплении белковых веществ прежде всего обнаруживают тирозин и лейцин, не только потому, что они особенно легко выявляются, но, по-видимому, и потому, что они, как правило, легче других аминокислот освобождаются при гидролизе белков, пептонов и близких им веществ. Мы сами встретились с типичным примером такого рода в случае с пептоном, образовавшимся при действии соляной кислоты на фиброин шелка; после добавления панкреатина в водный раствор этого пептона уже через 15 мин при благоприятных условиях выпадали кристаллы тирозина; другие же содержавшиеся в этом пептоне аминокислоты — гликоколл и аланин — не обнаруживались даже после того, как процесс ферментативного расщепления продолжали в течение нескольких дней. Аналогичные различия выявились и в случае нафталинсульфо- и карбэтоксипроизводных синтетических дипептидов. В отличие от производных глицилглицина, которые отличаются высокой устойчивостью к панкреатическим ферментам, соединения глицилтирозина легко разлагались с отщеплением тирозина. Особен-

---

[1] Доклад на заседании естествоиспытателей в Карлсбаде (Карловы-Вары), 1902. Автореферат напечатан в Chemiker Zeitung, от 4 октября 1902, № 80.

[2] Протоколы собрания Академии наук (Sitzungsbericht) 1903, XIX, 387 и Ber. chem. Ges., 1903, 36, 2094.

но интересным оказался этот процесс в случае неактивного карбэтоксиглицил-*d*-лейцина. Воздействие фермента само по себе является в данном случае асимметричным, затрагивая преимущественно одну половину рацемического соединения: оно ведет к отщеплению *l*-лейцина. В качестве побочного продукта можно ожидать при этом освобождения карбэтоксиглицил-*d*-лейцина, который мы, однако, еще не выделили в чистом виде.

Предпринятые до сих пор попытки вызвать с помощью трипсина расщепление более простых химических соединений и таким образом выяснить механизм действия этого фермента при переваривании белка не дали положительных результатов. Правда, Ненцкий [2*] утверждал [3], что ему удалось произвести частичное расщепление гиппуровой кислоты с помощью панкреатического фермента. Однако ни Гулевичу [3*], ни нам при проверке его данных не удалось установить выделение бензойной кислоты [4].

Отрицательные результаты были получены и при попытке осуществить ферментативное расщепление самого простого дипептида — глицилглицина, а также нафталинсульфопроизводного изомерного дипептида, состоящего из гликоколла и *d*-аланина.

Из результатов указанных наблюдений следует, что гидролиз дипептидов и их производных под действием панкреатина зависит от самых разнообразных факторов, а именно от природы аминокислот, от их стерического строения и, наконец, когда речь идет о производных, от состава молекулы в целом. У более высокомолекулярных полипептидов эти различия проявляются, несомненно, еще в большей степени, и потому легко себе представить, как многообразны механизмы воздействия ферментов в случае значительно более сложно построенных белковых веществ.

β-Нафталинсульфоглицил-*d*-аланин,
$C_{10}H_7—SO_2—NH—CH_2—CO—NH—CH(CH_3)—COOH$

5 г β-нафталинсульфоглицина заливали 15 г тионилхлорида и нагревали до полного перехода вещества в раствор. После выпаривания избытка тионилхлорида в вакууме при 40° осадок растворяли в хлороформе и смешивали с раствором 9 г *d*-аланинового эфира также в хлороформе. Раствор нагревался. После стояния в течение часа хлороформ выпаривали при пониженном давлении, желтый осадок несколько раз промывали холодной водой и растворяли в 60 мл нормальной NaOH. Когда после 16-часового стояния насыщали раствор соляной кислотой, выпадал белый маслянистый осадок, который быстро кристаллизовался. Его подвергали перекристаллизации из горячей воды с использованием животного угля. Продукт выпадал сначала в виде крохотных иголочек, а после повторной перекристаллизации происходило образование больших блестящих листочков, которые плавились при 151—152° (с поправкой 154—155°). Для анализа продукт высушивали в вакууме над серной кислотой. Высушивание при 85° не сопровождалось более потерей воды.

[3] *Nencki M.*— Arch. exp. Pathol. und Pharmakol., **20**, 377.
[4] *Gulewitsch Wl.*— Z. physiol. Chem., 1899, **27**, 540.

0,1936 г вещества: 0,3789 г CO_2, 0,0850 г H_2O;
0,1952 г вещества 13,8 куб. см N (15°, 765 мм).
$C_{15}H_{14}O_5N_2S$. Вычислено: C 53,57; H 4,76; N 8,33.
Найдено: C 53,38; H 4,87; N 8,34.

Если кристаллизацию производили из горячей воды при сильно разбавленном растворе, а затем давали ему медленно остыть, то вещество выпадало в виде блестящих пластинок и содержало одну молекулу кристаллизационной воды.

1,1330 г вещества теряли при 87° 0,0608 г H_2O.
Вычислено: 5,08.
Найдено: 5,36.

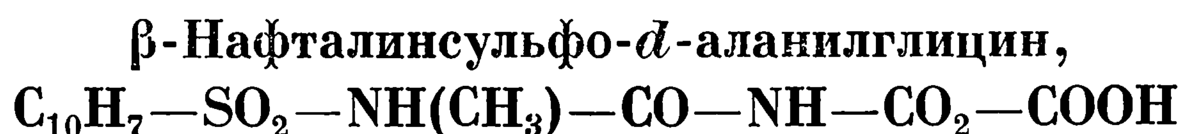
Точка плавления этого содержащего кристаллизационную воду соединения также лежала при 151—152°, однако уже при температуре ниже 100° происходило спекание. В щелочном растворе эта кислота была правовращающей.

1,0722 г растворяли в 7,5 мл нормальной натриевой щелочи и 6 мл воды. Общий вес раствора — 15,2452 г, отсюда процентное содержание — 7,03. Удельный вес — 1,0386. В 2 дм пробирке раствор давал вращение белого света вправо на 1,04°. По расчету удельное вращение было равно +7,11.

Продукт растворяется при 20° в 2012 частях воды. При кипячении требуется около 50 частей воды. В спирте он хорошо растворим, в эфире плохо.

Из солей плохо растворимы аморфные соли серебра и свинца. В отличие от изомерного β-нафталинсульфо-*d*-аланилглицина, описанное производное дипептида не образует плохо растворимых солей кальция и бария.

β-Нафталинсульфо-*d*-аланилглицин,


$C_{10}H_7—SO_2—NH(CH_3)—CO—NH—CO_2—COOH$

6,5 г высушенного β-нафталинсульфо-*d*-аланина слабо нагревали с 15 г тионилхлорида, при этом продукт легче реагировал и быстрее переходил в раствор. При выпаривании тионилхлорида в вакууме (40°) осадок почти полностью превращался в игольчатые кристаллы, которые срастались с образованием звезд или кустистых структур. Последние растворяли в хлороформе и смешивали с раствором из 7 г эфира лейцина в хлороформе. Происходила интенсивная реакция, по завершении которой производили выпаривание смеси при пониженном давлении; в результате быстро осаждался солянокислый эфир гликоколла. Осадок промывали водой и омыляли растворением в 70 мл нормальной щелочи. Спустя 16 ч добавляли животный уголь, встряхивали, фильтровали и добавляли кислоту. Наблюдалось выпадение белого маслянистого осадка, который быстро затвердевал. Если продукт растворяли в 50-кратном количестве горячей воды, то при последующем охлаждении происходило образование кашицеобразной массы кристаллов, которые выглядели под микроскопом как блестящие листочки, а после отсасывания воды представляли собой объемистую массу с шелковистым блеском. Свежевыпавшие кристаллы плавились при 154—156°, а после однократной перекристаллиза-

ции температура плавления повышалась до 176°. Очищенное вещество имело четкую точку плавления при 177—178° (с поправкой 180,5—181°). Для анализа продукт высушивали при 80°.

0,1864 г вещества: 0,3663 г CO_2, 0,0819 г H_2O;
0,1786 г вещества: 12,2 куб. см N (19°, 765 мм).
$C_{15}H_{16}O_5N_2S$. Вычислено: C 53,57, H 4,76; N 8,33
Найдено: C 53,59; H 4,88; N 7,91.

Вещество было всегда свободно от кристаллизационной воды.

Щелочной раствор вращал плоскость поляризованного света влево. 0,8868 г вещества растворяли в 7 мл нормальной натриевой щелочи и 9 мл воды. Общий вес раствора — 17,0816 г. Отсюда содержание кислоты составляет 5,19%. Удельный вес — 1,0344. В пробирке в 2 дм раствор вращал белый свет на 6,84° влево. Удельное вращение равно по расчету — 63,71°.

При 20° продукт растворяли в 711 частях воды. При растворении в кипящей воде требовалось всего 50 частей. В спирте он растворяется хорошо, в эфире — плохо.

Этиловый эфир получали обычным способом, заливая свободную кислоту десятикратным количеством спирта и добавляя соляную кислоту до насыщения при интенсивном охлаждении. При вливании раствора в более холодную воду сначала возникает помутнение, а после стояния в течение нескольких часов происходит кристаллизация. Плохо растворимый в воде сложный эфир подвергают перекристаллизации из разбавленного спирта. При медленном охлаждении он выпадает в виде игл длиной 1 см, которые располагаются, образуя кустистые структуры. Продукт плавится при 103° (с поправкой 104°), не содержит кристаллизационной воды. Для анализа его высушивают при 85°.

0,1933 г вещества: 0,3966 г CO_2, 0,098 г H_2O.
$C_{17}H_{20}SO_5N_2$. Вычислено: C 56,94; H 5,49.
Найдено: C 55,95; H 5,63.

Из солей соединения серебра и свинца очень плохо растворимы в воде, а соли кальция и бария лучше растворимы, однако и лучше кристаллизуются. Для получения соли кальция добавляют хлористый кальций в раствор аммиачной соли. При достаточной концентрации через некоторое время выпадают кристаллы в виде игл, которые располагаются, образуя звезды и пучки. Бариевую соль получают аналогичным способом; она образует макроскопически видимые кристаллы в виде игл, группирующихся в звездчатые структуры.

Для полноты мы упомянем здесь о солях описанного выше β-нафталинсульфоглицилглицина. Серебряная соль плохо растворима в воде и кристаллизуется в виде тонких ромбических табличек или листочков. Бариевая соль образует игольчатые кристаллы и плохо растворима даже в горячей воде. Магниевая соль лучше растворима; она растворяется и в холодной воде; эта соль выпадает в виде очень тонких игл, располагающихся с образованием звезд. Свинцовую соль получают из раствора аммиачной соли путем

осаждения ацетатом свинца. Эта соль очень плохо растворима в холодной воде. Она плохо растворима и в горячей воде; при охлаждении сразу же выпадают очень тонкие блестящие листочки. Кальциевая соль плохо растворима в холодной воде. В горячей воде она растворяется лучше, чем соли бария и свинца; при медленном охлаждении выпадают длинные, очень тонкие, заостренные на конце пластинки и тонкие иглы.

Разделение β-нафталинсульфоглицил-*d*-аланина и β-нафталинсульфо-*d*-аланилглицина

Для того чтобы разделить смесь глицил-*d*-аланина и *d*-аланилглицина, образующуюся при гидролизе природных белков, например белков шелка, мы, воспользовавшись нафталинсульфосоединениями, разработали метод, основанный на слабой растворимости кальциевой и бариевой солей β-нафталинсульфо-*d*-аланилглицина.

Смесь из равных частей обоих нафталинсульфосоединений (отметим попутно, что она спекается при 124° и плавится между 130 и 136°) растворяли в 27-кратном количестве воды с добавлением аммиака, затем выпаривали избыток аммиака и добавляли в жидкость раствор хлористого бария. При этом наступает помутнение, а после многочасового стояния в холодильнике выпадает большое количество кристаллов. Через 12 ч их отфильтровывали, фильтрат выпаривали до половинного количества и снова помещали на несколько дней в холодильник; при этом снова выпадали кристаллы.

Фильтрат насыщали соляной кислотой, причем выпадал бесцветный быстро затвердевающий маслянистый осадок. После многократного осаждения продукта из горячей воды получали препарат с точкой плавления при 152°; щелочной аммиачный раствор вращал плоскость поляризации вправо и обладал всеми свойствами β-нафталинсульфоглицил-*d*-аланина.

Выкристаллизовавшаяся бариевая соль разлагалась под действием соляной кислоты. Образовавшаяся при этом свободная кислота представляла собой главным образом β-нафталинсульфо-*d*-аланилглицин, однако в качестве примесей содержала в различном количестве изомерную кислоту. Для полного разделения смесь, плавящуюся при 154—156°, снова растворяли в 25 мл воды с небольшим количеством аммиака и после выпаривания избытка аммиака добавляли хлористый кальций. Через несколько минут начиналась кристаллизация кальциевой соли, а выделенная свободная кислота образовывала блестящие листочки, имеющие температуру плавления 178°, и обладала всеми остальными свойствами (в частности, удельным вращением) чистого β-нафталинсульфо-*d*-аланилглицина.

Отношение глицилглицина, β-нафталинсульфоглицил-*d*-аланина, β-нафталинсульфо-*d*-аланилглицина и гиппуровой кислоты к панкреатину

Как уже упоминалось, нам не удалось добиться гидролиза всех этих четырех соединений под действием фермента. Поскольку, однако, подобные

результаты в большой степени зависят от условий, при которых проводится опыт, нам представляется целесообразным подробно описать эти условия.

I. Глицилглицин. 2 г чистого солянокислого глицилглицина в водном растворе превращали с помощью расчетного количества NaOH в свободное основание; затем жидкость разбавляли до 25 мл и добавляли 0,05 г сухого карбоната натрия и 0,5 г панкреатина (фирмы «Rhenania»). После добавления 1 мл толуола жидкость оставляли на 6 дней при 36°, после чего исследовали на присутствие гликоколла; для выявления последнего при наличии глицилглицина лучше всего использовать β-нафталинсульфосоединение. Для этой цели жидкость обрабатывали β-нафталинсульфохлоридом с добавлением щелочи описанным выше способом.

Чистый глицилглицин дает при этом β-нафталинсульфопроизводное, которое сразу же или после однократной перекристаллизации имеет точку плавления 178° (с поправкой 180°). При наличии даже небольшого количества гликоколла образуется смесь нафталинсульфосоединений, точка плавления которой значительно ниже. Так, смесь из 0,9 г глицилглицина и 0,1 г гликоколла дает с нафталинсульфохлоридом кристаллический осадок, который начинает спекаться уже при 140°, а при 154° медленно плавится, превращаясь в маслянистую жидкость, становящуюся совершенно прозрачной и легколетучей при 168°.

В описанном выше опыте с панкреатином мы получили из раствора, который простоял с ферментом 6 дней, β-нафталинсульфопроизводное, плавящееся сразу при 178°, в количестве 64% теоретического (в расчете, исходя из взятого в опыт глицилглицина). Отметим при этом, что чистый глицилглицин также давал выход всего 70%. Из этого мы делаем вывод, что глицилглицин не подвергался под действием фермента сколько-нибудь значительному расщеплению.

Во втором опыте обработанный ферментами раствор перед добавлением нафталинсульфохлорида делили на две части и к одной половине добавляли гликоколл (5% от веса взятого в опыт глицилглицина). Полученное из этой части β-нафталинсоединение спекалось уже при 150° и плавилось при 154—165°, тогда как вещество, полученное из другой половины раствора, начинало спекаться при 170°, а плавилось при 175° и содержало количество азота, соответствующее его содержанию в нафталинсульфоглицилглицине (найдено 8,9; вычислено 8,7).

II. β-Нафталинсульфо-*d*-аланилглицин. 0,3 г растворяли в 5 мл воды с добавлением небольшого количества аммиака; затем добавляли 0,1 г панкреатина и некоторое количество толуола и оставляли на 6 дней при 36°. Отфильтрованная жидкость при насыщении соляной кислотой давала осадок соединения с точкой плавления 177—178° (без поправки). Его количество составляло 0,25 г, т. е. 83% взятого в опыт. Если бы имел место сколь-нибудь значительный гидролиз, то в осадке присутствовал бы β-нафталинсульфоаланин, что должно было бы привести к значительному снижению точки плавления.

III. β-Нафталинсульфоглицил-*d*-аланин. Опыт проводился точно так же, как описано выше. И в этом случае полученный про-

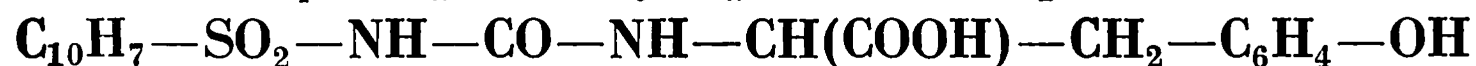
дукт обладал четкой точкой плавления 151—152° (без поправки) и оптической активностью исходного материала.

IV. Гиппуровая кислота. 4 г кислоты растворяли в расчетном количестве NaOH и добавляли несколько капель раствора соды; смесь разбавляли до 40 мл и после добавления 0,5 г панкреатина оставляли на 36 ч при 36°. Затем жидкость насыщали с избытком соляной кислотой и, не отфильтровывая осадок, несколько раз экстрагировали эфиром. Оставшийся после выпаривания осадок совершенно не растворялся в кипящем петролейном эфире и, следовательно, не содержал бензойной кислоты.

Аналогичный опыт был проведен с 1 г гиппуровой кислоты и 1 г панкреатина; при этом был получен такой же отрицательный результат.

Эти данные полностью согласуются с результатами, полученными ранее Гулевичем, Гоннерманом, а в последнее время М. Шварцшильдом.

β-Нафталинсульфоглицил-тирозин,



$C_{10}H_7—SO_2—NH—CO—NH—CH(COOH)—CH_2—C_6H_4—OH$

1 г β-нафталинсульфоглицина[5] нагревали с 8 г тионилхлорида до наступления растворения, а затем выпаривали избыток тионилхлорида при сильно пониженном давлении и температуре около 40°. Осадок тотчас же растворяли в 20-кратном количестве хлороформа и смешивали с 1,6 г тирозинового эфира (точка плавления 108° с поправкой), также растворенного в хлороформе; быстро нагревали до кипения. После выпаривания хлороформа при пониженном давлении оставалась желтая аморфная масса, которую сразу же растворяли в 15 мл нормальной NaOH. Этот раствор после 12-часового стояния подвергали обесцвечиванию встряхиванием с животным углем, а затем насыщали с избытком соляной кислотой. Выпадал белый полутвердый осадок, который после стояния при 0° в течение нескольких часов полностью затвердевал. Вещество подвергали перекристаллизации из горячей воды при добавлении животного угля. При охлаждении оно выпадало в виде мельчайших кристаллических иголочек, образующих общую массу наподобие шерсти. При нагревании в капиллярной пробирке происходило спекание при 153°, а при 158° вещество плавилось (с поправкой 161°). При дальнейшей перекристаллизации из сильно разбавленного спирта продукт выпадал в виде заостренных с обоих концов игл, которые не содержали кристаллизационной воды, спекались при 157—158° и плавились с образованием маслянистой жидкости при 163—163,5° (с поправкой 166—166,5°).

Для анализа продукт высушивали при 80°.

0,1832 г вещества: 0,3944 г CO_2, 0,0819 г H_2O;
0,1587 г вещества: 9,0 куб. см N (21°, 752 мм).
$C_{21}H_{20}N_2SO_6$. Вычислено: C 58,87; H 4,67; N 6,54;
Найдено: C 58,71; H 4,96; N 6,38.

---

[5] *Fischer E., Bergell P.* Über die β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren.— Ber. chem. Ges., 1902, 35, 3779.

Полученный продукт плохо растворим даже в горячей воде. Он легко переходит в спирт, особенно при нагревании. В этиловом эфире и хлороформе он растворяется плохо. Ацетон легко растворяет его даже при обычной температуре, уксусноэтиловый эфир — лишь при нагревании. Вещество растворяется в аммиаке и разбавленных щелочах, из которых оно выпадает при подкислении.

При нагревании с количеством воды, недостаточным для растворения, осадок плавится. При добавлении к водному раствору Миллонова реактива сразу же появляется плохо растворимый осадок, который при кипячении приобретает бледно-розовое окрашивание, тогда как жидкость такого окрашивания не имеет. По этому признаку легко установить присутствие свободного тирозина.

Щелочной и аммиачный растворы вращают плоскость поляризации вправо. Выход при первом получении составил 62%; при использовании больших количеств веществ (для хлорирования применили более 2 г нафталинсульфоглицина) он достигал 77% теоретического.

При определении оптических показателей с использованием натриевой лампы установлено, что $[\alpha]_D^{20^\circ} = +17,9$. 0,3430 г вещества растворяли в 3,5 мл нормальной NaOH и в воде. Общий вес жидкости равен 6,7936 г, процентное содержание, следовательно, —5,05; удельный вес 1,0328. Вращение вправо при 1 дм пробирке = + 0,935°.

Расщепление панкреатином

1,0 г β-нафталинсульфоглицил-*l*-тирозина с точкой плавления 162° (без поправки) заливали 20 мл воды, добавляли разбавленный аммиак до полного растворения, а затем 0,2 г панкреатина (фирмы «Rhenania-Aachen»). Если взять меньше воды, то очень плохо растворимая соль аммония выпадает в виде слизистой массы. Уже после одночасового стояния при 36—37° в жидкости с помощью Миллонова реактива удается выявить присутствие тирозина, а через 13 ч количество кристаллизовавшегося неочищенного тирозина достигает 0,34 г; в контрольной пробе при использовании такого же количества дипептида, растворенного в аммиаке без добавления фермента, реакция оказывается отрицательной. Во втором опыте было получено несколько больше перекристаллизованного тирозина, а именно 0,389 г. Жидкость, отфильтрованная от тирозина, при дальнейшем стоянии больше не давала кристаллов. Ее подвергали насыщению с избытком соляной кислотой и при этом выпадал чистый β-нафталинсульфоглицин с точкой плавления 159° (с поправкой). Его количество составляло 0,55 г (при втором опыте — 0,523 г.), тогда как теоретически должно было образоваться 0,618 г. Для анализа продукт однократно перекристаллизовывали из разбавленного спирта и высушивали при 100°.

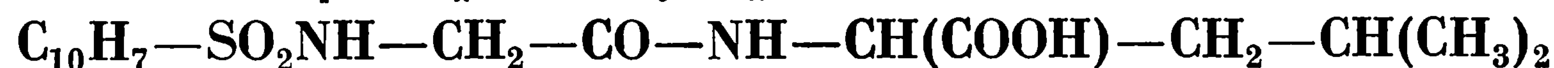
0,1590 г вещества 0,3163 г CO_2; 0,0606 г H_2O.
Вычислено: C 54,34; H 4,15.
Найдено: C 54,25; H 4,22.

Выпавший тирозин был не совсем чистым, его пришлось перекристаллизовывать из горячей воды, прежде чем после высушивания при 110° были получены следующие величины:

0,1683 г вещества: 0,3659 г CO_2; 0,0926 г H_2O.
Вычислено: C 59,66; H 6,08.
Найдено: C 59,29; H 6,12.

Приведенные выше количества кристаллизовавшегося неочищенного тирозина примерно на 20% меньше теоретического. Потерю можно объяснить хорошей растворимостью аминокислоты в разбавленных жидкостях, содержащих ферменты и другие белки. Точка плавления оказалась около 306° (с поправкой 314°).

β-Нафталинсульфоглицил-*dl*-лейцин,



$C_{10}H_7-SO_2NH-CH_2-CO-NH-CH(COOH)-CH_2-CH(CH_3)_2$

4 г β-нафталинсульфоглицина подвергали обычному хлорированию с помощью тионилхлорида, растворяли в хлороформе и смешивали с хлороформным раствором 6 г эфира *dl*-лейцина. Происходила интенсивная реакция, которая требовала охлаждения. После выпаривания хлороформа в вакууме происходила кристаллизация всего осадка. Раствор оставляли на 12 ч при комнатной температуре, подвергали обесцвечиванию животным углем и насыщали с избытком соляной кислотой. При длительном стоянии (0°) вещество, сначала выпадающее в виде маслянистого осадка, подвергалось кристаллизации. Отсосав воду, его промывали водой и перекристаллизовывали из 20-кратного количества горячего 20%-ного спирта. При медленном охлаждении он кристаллизовался в виде длинных (в несколько миллиметров) игл, сгруппировавшихся в звезды; лишь местами встречались отдельные удлиненные заостренные листочки. Продукт не содержал кристаллизационной воды. При нагревании в капиллярной трубке он спекался при 120° и плавился при 123—123,7° (с поправкой 124,3—125°), образуя светлую маслянистую жидкость.

Для анализа продукт высушивали в вакууме над серной кислотой.

0,1931 г вещества: 0,4030 г CO_2, 0,1033 г H_2O;
0,1839 г вещества: 11,9 куб. см N (22°, 762 мм).
$C_{18}H_{22}N_2SO_5$. Вычислено: C 57,14; H 5,82; N 7,40.
Найдено: C 56,91; H 5,94; N 7,35.

Это вещество очень плохо растворяется даже в горячей воде. Оно быстро переходит в спирт даже на холоде. В этиловом эфире растворяется в меньшей степени, однако хорошо растворимо в уксусном эфире.

Выход чистого продукта составляет 5,0 г., или около 87% теоретического.

Аналогичное соединение *l*-лейцина было получено таким же образом, но, как показал анализ, не в достаточно чистом виде. Оно выпадает из щелочного раствора при подкислении на холоду в виде белого маслянистого осадка, который быстро превращается в длинные, заостренные на конце и располагающиеся в виде дерева кристаллические пластинки.

Сначала это соединение перекристаллизовывали из 60%-ного спирта, из которого оно выпадало при медленном охлаждении в виде длинных прямоугольных табличек. Точка плавления достигала 144—145° (без поправки). Для анализа его высушивали при 80°.

0,1815 г вещества: 0,3746 г CO_2, 0,0983 г H_2O;
0,1912 г вещества: 12,0 куб. см N (20°, 756 мм).
Вычислено: C 57,14; H 5,82; N 7,40.
Найдено: C 56,29; H 6,01; N 7,14.

Путем дальнейшей перекристаллизации из разбавленного спирта не удавалось получить вещество в чистом для анализа виде. Описанные кристаллы обладали удельным вращением около +13.

Эта кислота, как и описанное выше рацемическое соединение, подвергалась в течение нескольких дней воздействию панкреатина. В обоих случаях не удавалось выявить результатов быстрого действия ферментов. Пока точно не установлено, происходит ли в этом случае весьма медленный гидролиз.

Карбэтоксиглицил-*dl*-лейцин,



11 г карбэтоксиглицина подвергали хлорированию с помощью тионилхлорида, растворяли в 110 мл этилового эфира и добавляли в раствор 22 г неактивного эфира лейцина в 80 мл этилового эфира. Смесь нагревалась. Через некоторое время фильтрат, отделенный от выпавшего солянокислого эфира лейцина, упаривали, промывали небольшим количеством воды и полностью выпаривали. Маслянистый осадок не подвергался кристаллизации. Он хорошо растворялся в этиловом эфире, спирте, ацетоне, плохо растворялся в петролейном эфире и в воде. Для омыления эфир, количество которого составляло 19 г, сливали с 67 мл нормальной NaOH (в расчете на 1,1 моль); при этом наступало полное растворение. При нейтрализации выпадала новая кислота, сначала в виде маслянистого осадка, который быстро кристаллизовался. Выход составил 9 г, а после обработки маточного раствора добавлялся еще 1 г. Кислота подвергалась перекристаллизации из девятикратного количества горячей воды, а затем еще раз из разбавленного спирта; для анализа ее высушивали в вакууме над серной кислотой. Точка плавления 134—135° (с поправкой 135,5—136,5°). Форма кристаллов: из ацетона — пластинки, из спирта и воды — иглы.

0,1707 г вещества: 0,3167 г CO_2, 0,1194 г H_2O;
0,1757 вещества: 16,6 куб. см N (21°, 761 мм).
Вычислено: C 50,77; H 7,69; N 10,77.
Найдено: C 50,60; H 7,85; N 10,78.

Продукт растворяется в девятикратном количестве горячей воды и в стократном — холодной; он хорошо растворяется в ацетоне и спирте, хуже в этиловом эфире, плохо в хлороформе и едва растворим в петролейном эфире и бензоле.

Воздействие панкреатина на карбэтоксиглицил-*dl*-лейцин

1,5 г растворяли в 15 мл воды и 0,7 г сухого карбоната натрия, затем добавляли 0,3 г панкреатина и некоторое количество толуола и смесь оставляли на 5 дней при 36°. Вначале раствор, благодаря содержанию в нем панкреатина, вращал плоскость поляризации влево. Однако в конце, по всей вероятности вследствие наступившего асимметричного гидролиза, отмечалось вращение вправо. После фильтрования и подкисления соляной кислотой быстро образовывался кристаллический осадок, количество которого после стояния в течение нескольких часов достигало 0,3 г. Этот продукт частично представлял собой неизменное рацемическое соединение, которое удавалось получить в чистом виде путем перекристаллизации. Солянокислый фильтрат, который вращал плоскость поляризации вправо, экстрагировали повторно этиловым эфиром. После выпаривания эфира оставался сироп, который через несколько часов частично подвергался кристаллизации. Этот продукт в щелочном растворе вращал плоскость поляризации вправо, и мы полагаем, что он представляет собой возникший в результате гидролиза карбэтоксиглицил-*d*-лейцин. Для того чтобы выделить из солянокислого раствора освободившийся при гидролизе *l*-лейцин, мы опять использовали β-нафталинсульфосоединение; при этом было получено 0,69 г. Для анализа препарат перекристаллизовывали из сильно разбавленного спирта. Полученное таким образом соединение обладало всеми свойствами, присущими описанному ранее β-нафталинсульфо-*l*-лейцину.

Вещество, содержащее кристаллизационную воду, спекалось при 60° и плавилось при 68—69°. При высушивании в вакууме оно теряло одну молекулу кристаллизационной воды (в интервале от 60 до 75°).

0,2420 г вещества: теряет 0,0134 г H_2O.
Вычислено: H_2O 5,49.
Найдено: H_2O 5,53.

Соединение, лишенное кристаллизационной воды, плавилось при 98°. Для анализа использовали вещество, содержавшее кристаллизационную воду.

0,1780 г вещества: 0,3679 г CO_2; 0,0979 г H_2O.
Вычислено: C 56,63; H 6,19.
Найдено: C 56,37; H 6,11.

Оптические измерения давали хорошо совпадающие результаты, о чем свидетельствуют приводимые ниже данные.

0,3052 г соединения, содержащего воду, полученного в опыте с панкреатином, растворяли в 3 мл нормальной NaOH и воде. Общий вес раствора — 5,0336 г, процентное содержание — 6,63. Раствор вращает плоскость поляризации белого света на 3,02° влево. Удельный вес — 1,0384. Из этого можно вычислить удельное вращение — 43,86°.

Для сравнения служил β-нафталинсульфо-*l*-лейцин, полученный из лейцина вещества рога, который имеет удельное вращение (в 21%-ном растворе соляной кислоты) $[\alpha]_D^{20°} = +17{,}1°$.

0,4276 г растворяли в 4 мл н. NaOH в воде.

Вес раствора — 5,759 г, т. е. 7,42%. Удельный вес — 1,0452. Раствор вращает плоскость поляризации белого света на 3,76° влево. Отсюда удельное вращение (по расчету) составляет —48,48°. Полного совпадения этих данных с приведенными выше нельзя было ожидать, так как теперь хорошо известно, что получить чистый активный лейцин из белка почти невозможно.

Карбэтоксиглицил-тирозин

2,7 г карбэтоксиглицина обрабатывали тионилхлоридом и осадок, оставшийся после выпаривания тионилхлорида, в эфирном растворе смешивали с хлороформным раствором 7,1 г тирозинового эфира. Нагревали в течение некоторого времени до 40°, отфильтровывали от солянокислого эфира тирозина и выпаривали раствор при пониженном давлении. Оставался сироп, который не подвергался кристаллизации. Для омыления этот сложный эфир растворяли в 2 молях нормальной NaOH и оставляли на 6 ч при обычной температуре. Затем добавляли соляную кислоту в количестве, соответствующем количеству щелочи. При этом осадок не возникал; выпаривали в вакууме при 40° и отделяли органическую кислоту от поваренной соли с помощью горячего ацетона. При выпаривании ацетона возникал сироп, который не кристаллизовался даже при длительном стоянии. Он очень хорошо растворялся в спирте и ацетоне, особенно при нагревании, плохо растворялся в эфире. Сироп при растворении в разбавленном растворе подвергали расщеплению панкреатином при 36°. Уже через 45 мин отмечалась кристаллизация тирозина, тогда как в контрольной пробе даже при длительном стоянии в термостате раствор оставался прозрачным. Через 12 час опыт по расщеплению прерывали. Неочищенный тирозин имел точку плавления 304° (с поправкой 312°), однако для правильного определения состава его приходилось повторно перекристаллизовывать. Фильтрат после подкисления экстрагировали этиловым эфиром. Сиропообразный эфирный экстракт после 12-часового стояния спонтанно, а после добавления кристаллика карбэтоксиглицина сразу же кристаллизовался. Отжатые кристаллы (около 1 г) спекались при 68°, а плавились, подобно карбэтоксиглицину, при 75° (с поправкой).

Для анализа продукт высушивали в вакууме над серной кислотой.

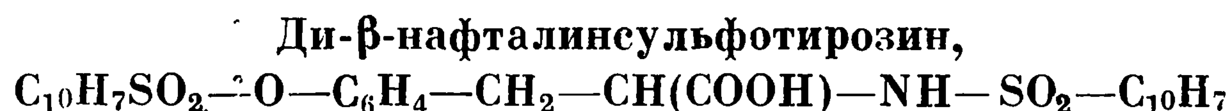
0,1738 г вещества: 0,2618 г CO_2; 0,0938 г H_2O.
$C_5H_9NO_4$. Вычислено: C 40,81; H 6,12.
Найдено: C 41,1; H 5,93.

Тирозин дает следующие величины:

0,1769 г вещества 0,3830 г CO_2; 0,0938 г H_2O.
Вычислено: C 59,66, H 6,08.
Найдено: C 59,05; H 5,89.

Для синтеза других тирозинсодержащих дипептидов мы попытались получить нафталинсульфосоединение самого тирозина. При этом оказалось, что данная аминокислота реагирует в щелочном растворе с 2 молями нафталинсульфохлорида, образуя продукт, который не дает реакции Миллона, а следовательно, не содержит фенольного гидроксила. Здесь мы столкнулись с такими же обстоятельствами, как и при бензоилировании тирозина, при котором образуется дибензоилсоединение, которое было кратко описано одним из нас [6], а позже подробно исследовано А. Шультце [7].

Ди-β-нафталинсульфотирозин,



$C_{10}H_7SO_2—O—C_6H_4—CH_2—CH(COOH)—NH—SO_2—C_{10}H_7$

При встряхивании щелочного раствора тирозина с избытком эфирного раствора β-нафталинсульфохлорида быстро выпадает обильный белый хлопьевидный осадок. Спустя 2 ч его отфильтровывают и перекристаллизовывают из горячей воды. Соединение кристаллизуется в виде игл, представляя собой натриевую соль динафталинсульфотирозина. 3,5 г тирозина дают 9 г этого производного, т. е. 80% теоретического выхода. Полученный продукт очень хорошо растворяется в горячей воде (1: 50), хуже — в холодной. Разбавленный метиловый спирт также растворяет его при нагревании, а при медленном охлаждении выпадают иглы длиной в несколько миллиметров. В спирте этот осадок растворяется очень плохо. В этиловом эфире, бензоле, уксусном эфире эта соль не растворяется.

При нагревании в капиллярной трубке соединение спекается при 250°, плавится при 252—254° с образованием пены. Оно не содержит кристаллизационной воды. Для анализа его высушивают при 110°.

0,1948 г вещества: 0,4260 г CO_2, 0,0717 г H_2O;
0,2103 г вещества: 4,6 куб. см N (20°, 751 мм);
0,1442 г вещества: 0,0166 г Na_2SO_4;
0,1866 г вещества: 0,1560 г $BaSO_4$
$C_{29}H_{22}O_7NS_2Na$
Вычислено: C 59,69; H 3,77; N 2,40; Na 3,94; S 10,97.
Найдено: C 56,64; H 4,09; N 2,47; Na 3,73; S 11,47.

Продукт не дает реакции Миллона.

Свободная кислота осаждается под действием соляной кислоты из водного раствора натриевой соли в виде бесцветного обильного осадка. Она плохо растворима даже в горячей воде, однако очень хорошо растворяется в горячем спирте. При перекристаллизации из разбавленного спирта продукт образует кристаллы в виде микроскопических иголочек, располагающихся розетками. При медленном охлаждении возникают более крупные кристаллы в виде пластинок, располагающихся гроздьями или кустами. При нагревании в капиллярной трубке вещество не имеет четкой точки плавления. При 100—102° образуется вязкое масло, которое становится жидким лишь при тем-

[6] Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2454.
[7] Z. physiol. Chem., 1900, **29**, 479.

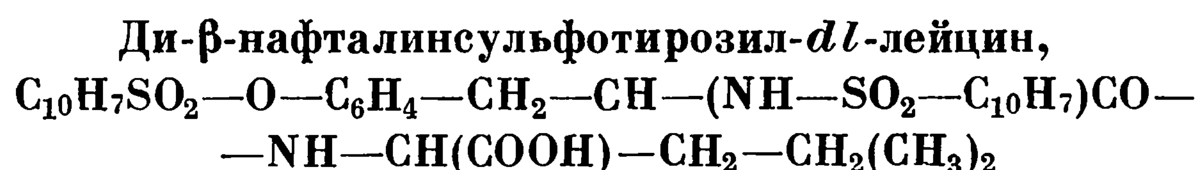
пературе выше 120°, при нагревании выше 145—150° образуется пена, однако разложение не происходит.

Соль аммония была получена путем растворения свободной кислоты в горячем разбавленном аммиаке. При охлаждении образуются тонкие длиной в несколько миллиметров иглы, срастающиеся наподобие ветвей дерева.

Бариевая соль также плохо растворима даже в горячей воде.

Свободную кислоту высушивали для анализа при 80°.

0,1571 г вещества: 0,3561 г CO_2; 0,0638 г H_2O.
$C_{29}H_{23}S_2NO_7$. Вычислено: C 62,03; H 4,09.
Найдено: C 61,82; H 4,51.



Ди-β-нафталинсульфотирозил-*dl*-лейцин,
$C_{10}H_7SO_2—O—C_6H_4—CH_2—CH—(NH—SO_2—C_{10}H_7)CO—$
$—NH—CH(COOH)—CH_2—CH_2(CH_3)_2$

2 г ди- β-нафталинсульфотирозиннатрия заливали тионилхлоридом. Сразу же наступила реакция. Для полного растворения достаточно незначительного нагревания. После выпаривания при сильно пониженном давлении остается светлая аморфная легко растворимая в хлороформе масса. При добавлении хлороформного раствора 1,3 г эфира лейцина происходит быстрая реакция, которую проводят при сильном охлаждении. Красноватый прозрачный раствор после выпаривания в вакууме оставляет после себя вспученную почти белую массу. Ее растворяют в небольшом количестве спирта и добавляют большое количество сильно разбавленной NaOH (содержащее 20 мл нормальной NaOH). После стояния в течение нескольких часов добавляют соляную кислоту для подкисления, причем выпадает светлый маслянистый осадок, который при длительном стоянии (0°) затвердевает. Полученный продукт растворяется в горячем спирте, обрабатывается животным углем, охлаждается до 0° и осаждается добавлением воды. Он выпадает при этом в виде маслянистого осадка, который постепенно кристаллизуется. При повторении описанной операции получают вещество в виде мелких кристаллических иголочек, группирующихся в звездчатые структуры; они не обладают четкой точкой плавления. При нагревании в капиллярной трубке кристаллы спекаются при 90° и плавятся (нечетко) при 100—105°. Для анализа продукт высушивают в вакууме над серной кислотой.

0,1677 г вещества: 0,3844 г CO_2, 0,0812 г H_2O;
0,2131 г вещества: 7,0 куб. см N (16°, 753 мм).
$C_{35}H_{34}N_2O_8S_2$. Вычислено: C 62,41; H 5,05; N 4,02.
Найдено: C 62,51; H 5,38; N 3,80.

Это соединение очень плохо растворяется даже в горячей воде. Хорошо растворяется в холодном спирте, плохо — в эфире. Даже на холоду легко переходит в уксусный эфир, ацетон и хлороформ. При многодневном воздействии панкреатина в щелочном растворе вещество не изменяется.

Уже после завершения нами данной работы мы ознакомились со статьей М. Шварцшильда [8] «О механизме действия трипсина». Автор наблюдал, что, в отличие от ряда обычных амидов, открытое Курциусом [4*] вещество, названное им «биуретовым основанием», при обработке трипсином не только теряет биуретовую реакцию, но и образует гликоколл. Он счел далее возможным рассматривать это описанное Курциусом основание как сложный полипептид гликоколла, а расщепление трипсином — как процесс, аналогичный гидролизу белков. Как ни интересно данное наблюдение, мы считаем необходимым обратить внимание на то, что природа описанного Курциусом основания далеко не выяснена и что оно по своим превращениям существенно отличается от других синтетических полипептидов. Поскольку, согласно сообщению Курциуса и Гёбеля [9], оно легко разлагается при повторной перекристаллизации из воды и значительно быстрее при добавлении соляной кислоты или хлорида платины, а также при кипячении со свежеполученной окисью меди, образуя, наряду с ангидридом глицина, плохо растворимое вещество, которое сморщивается наподобие клея, нам неоднократно приходила мысль о возможном сходстве этого высокочувствительного вещества с белками или пептонами. Однако структура этого вещества не выяснена, а так как глицилглицин, как мы показали выше, не расщепляется трипсином, то именно это говорит в пользу структурного различия между полипептидами и основанием, описанным Курциусом.

---

[8] Beitr. chem. Physiol. und Pathol., Juni 1903, IV. Bd. 155.
[9] J. prakt. Chem., 1888, **37**, 170.

О ГИДРОЛИЗЕ БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ*

Вначале были кратко изложены результаты, полученные при полном гидролизе белковых веществ, и указаны те преимущества, которые присущи так называемому эфирному методу выделения и разделения аминокислот. Подчеркнуто, в частности, широкое распространение среди продуктов гидролиза фенилаланина и аланина, за которыми следует гликоколл и тирозин, далее аминовалериановая кислота, а также кислоты с циклическим азотистым компонентом, пирролидинкарбоновые кислоты, их оксипроизводные и недавно выделенный Гопкинсом триптофан. Было указано затем на возможность образования лейцина, аланина и аминовалериановой кислоты в результате сравнительно простого процесса из гексоз и пентоз, а в заключение рассмотрен вопрос о значении оксиаминокислот для химии белка. Автор и его сотрудники уже сообщили о более широком распространении серина, ранее обнаруженного в шелковом клее; была описана дополнительно вторая оксиаминокислота — оксипирролидинкарбоновая и указано на ряд наблюдений, свидетельствующих о присутствии других аналогичных соединений в составе белковых тел. Эти оксиаминокислоты образуют своего рода мост между обычными аминокислотами и сахарами и потому заслуживают особого внимания при анализе биологических превращений углеводов в белковые вещества. В заключение докладчик рассмотрел вопрос о связи аминокислот в молекуле белка. Возникает мысль, что при этом главную роль играют амидокислотные группы, на что указывал также и Гофмейстер в своем обобщающем докладе. Эта идея послужила основанием еще полтора года назад для попытки синтетического связывания аминокислот в цепь. Результатом этой попытки явилось открытие глицилглицина $NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—$ $—COOH$, аланил-аланина, лейцил-лейцина, карбэтоксиглицил-глицил-лейцина и т. п. Для доказательства присутствия аналогичных групп в молекуле белка автор в сотрудничестве с Бергелем снова предпринял попытку гидролиза фиброина шелка. Как уже известно, фиброин хорошо растворяется в холодной крепкой соляной кислоте, а под действием спирта из этого раствора выпадает продукт, который Вейль назвал серикоином. Если же оставить раствор в трехкратном количестве соляной кислоты (удельный вес 1,19) на 16 ч при комнатной температуре, то при добавлении большого количества абсолютного спирта выпадает лишь незначительный осадок, большая же часть продукта остается в растворе в виде хлоргидрата пептоноподобного соединения. Выпаривание при сильно пониженном давлении и 40° дает соль в виде аморфной массы. Если водный раствор этой соли обработать карбонатом серебра, а фильтрат, полученный после осаждения растворенного серебра

соляной кислотой, выпарить, образуется бесцветный аморфный препарат, который дает щелочную реакцию, имеет горький вкус, хорошо растворяется в воде, дает очень сильное биуретовое и тирозиновое окрашивание и по всем своим свойствам сходен с пептонами. Особый интерес представляет отношение этого продукта к трипсину. При добавлении к водному раствору с небольшим количеством аммиака свежего фермента через несколько часов начинается кристаллизация почти чистого тирозина, а спустя два дня последний отщепляется полностью. При выпаривании раствора получают теперь новый пептоноподобный продукт, отличающийся от первого главным образом тем, что в нем отсутствует тирозин. Подобное ограниченное воздействие фермента должно, несомненно, сыграть важную роль при дальнейшем исследовании белков. Этот второй пептон осаждается из водного раствора под действием спирта и этилового эфира и образует после промывания метиловым спиртом белый негигроскопичный порошок, содержащий 40,6% C; 6,6% H и 18,4% N, в водном растворе вращает плоскость поляризации сильно влево и при полном расщеплении соляной кислотой дает 40,1% гликоколла и 28,5% аланина. При одно-двухчасовом нагревании с 10%-ной баритовой водой до 90° образуется аммиак, полностью исчезает оптическая активность и образуются новые вещества, из которых одно относится к классу глицилглицина. Освобожденный от барита раствор превращается при выпаривании в сироп, который при длительном стоянии в эксикаторе частично кристаллизуется. Отжатая масса, дальнейшая очистка которой связана с трудностями, была путем обработки β-нафталинсульфохлоридом и щелочью переведена в нафталинсульфопроизводное, которое плохо растворимо в холодной воде и хорошо кристаллизуется. Судя по данным анализа (найдено C 54,2, H 4,5, N 8,1) и результатам полного гидролиза, при котором образовались гликоколл и аланин, можно предположить, что полученный продукт представляет собой β-нафталинсульфо-глицил-аланин; во всяком случае продукт, из которого он образовался, относится к ряду глицил-глицина и аналогичным соединениям. Легко видеть, что данное наблюдение имеет большое общее значение, так как указывает на возможность получения кристаллизующихся продуктов, стоящих между пептонами и аминокислотами. На основании изложенного докладчик внес предложение назвать вещества типа глицил-глицина дипептидами, а ангидридоподобные соединения большего числа аминокислот — трипептидами и т. д.

О ГИДРОЛИЗЕ КАЗЕИНА СОЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ*

Среди продуктов расщепления, образующихся при действии соляной кислотой на казеин, до сих пор с определенностью найдены: тирозин и лейцин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аргинин и лизин. Наконец, Кон [1] обнаружил еще одно соединение $C_{12}H_{22}N_2O_2$ — изомер лейцинимида, образующийся, по всей вероятности, вторично из аминокислоты.

О том, что упомянутые продукты не являются, однако, единственными компонентами казеина, свидетельствуют разноречивые данные об их количественном содержании, величины которого уменьшаются по мере дальнейших попыток получения этих веществ в чистом виде. Последние данные такого рода принадлежат Кону [2], который описал так называемое количественное расщепление казеина. Более половины полученного им продукта составил неидентифицированный сироп, но и кристаллические компоненты, такие, например, как лейцин, по всем признакам представляли собой смеси. Можно было поэтому ожидать, что более тщательное исследование гидролиза выявит еще ряд до сих пор не идентифицированных веществ. Отдав дань стараниям и тщательности, которые были проявлены в ранних работах в этой области, нельзя, однако, отделаться от впечатления, что применявшиеся до сих пор методы не могут дать новых результатов.

Как я уже недавно сообщал [3], мне удалось найти новый метод получения и очистки аминокислот, основанный на фракционной перегонке их сложных эфиров. По этому методу аминокислоты сначала подвергаются этерификации с помощью соляной кислоты и спирта, по Курциусу [4], а затем осаждаются в виде хлоргидратов с помощью концентрированной щелочи при низкой температуре, и, наконец, производится перегонка сложных эфиров при низком давлении.

Вначале я ограничился применением этого метода для получения моноаминокислот; на примере казеина мне хотелось бы показать все преимущества этого метода. Среди продуктов расщепления казеина этот метод позволил выявить вещества, которые до этого не были обнаружены; аминовалериановую кислоту, фенилаланин, α-пирролидинкарбоновую кислоту; кроме того, можно было предположить присутствие гликоколла и других еще не идентифицированных аминокислот [5].

---

[1] Z. physiol. Chem., 1897, **22**, 170; 1900, 29, 283.
[2] Z. physiol. Chem., 1899, **26**, 395.
[3] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 433.
[4] J. prakt. Chem., 1888, **37**, 159.
[5] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 447.

Наибольший интерес представляет α-пирролидинкарбоновая кислота, которая до сих пор была известна лишь как синтетический рацемический продукт [6], в казеине же она содержится в виде оптически активного соединения. Позже мы еще обсудим, можно ли эту кислоту, как, впрочем, и другие аминокислоты, считать первичным продуктом расщепления казеина.

В качестве материала для исследования, которые проводились с большими количествами сырья, служил самый высший сорт имеющегося в продаже казеина [puriss. «Merck»]. Нам предстоит еще установить, в какой мере полученные нами результаты относятся к препарату, описанному еще Гаммарстеном, и к казеину растительного происхождения.

Расщепление казеина соляной кислотой

Гидролиз, который Глазиветц и Габерман [7] осуществляли с помощью разбавленной кислоты при добавлении хлористого олова, лучше и быстрее идет с концентрированной соляной кислотой без добавления соли олова.

Как описывает Кон, 500 г казеина заливают 1,5 л соляной кислоты (удельный вес 1,19) и неоднократно встряхивают на протяжении полутора часов, пока большая часть вещества не перейдет в грязно-фиолетовый раствор. Затем раствор 6 ч кипятят с обратным холодильником и фильтрованием отделяют выпавшие жирные кислоты от охлажденной жидкости.

Начиная с этого этапа, я более не следовал методу Кона, который тотчас же удалял соляную кислоту путем выпаривания и обработки окисью меди; я сначала производил, как это делали Глазиветц и Габерман, осаждение глутаминовой кислоты путем кристаллизации хлоргидрата.

Для этой цели жидкость упаривали до $^3/_4$ л, насыщали на холоду дымящей соляной кислотой. Затем оставляли ее на 3 дня в холодильнике, причем солянокислая глутаминовая кислота выпадала в виде густой кашицеобразной массы кристаллов. Чтобы их отфильтровать, осадок заливали равным объемом охлажденного до температуры льда спирта и отсасывали жидкость с помощью насоса. Для получения очищенной соли ее растворяли в небольшом количестве воды, кипятили с животным углем и снова осаждали хлористым водородом. После однократного применения такой операции препарат был почти бесцветным. Выход составил 50 г, т. е. 10% казеина.

Этерификация аминокислот

Для этой операции может быть использован фильтрат, получаемый после отделения глутаминовой кислоты; необходимо только по возможности полностью удалить содержащуюся в нем воду. Для этой цели лучше всего произвести выпаривание при пониженном давлении, залить темно-коричневый сиропообразный осадок 1,5 л абсолютного спирта и произвести насыщение дымящей соляной кислотой, нагревая раствор на водяной бане. Поскольку

[6] *Willstätter.*— Ber. chem. Ges., 1160, **33**; *Fischer E.*— Там же, 1901, **34**, 454.
[7] Ann., 1873, **169**, 150.

при этерификации снова образуются большие количества воды, что препятствует завершению реакции, рекомендуется еще раз произвести выпаривание при пониженном давлении с последующим растворением в 1,5 л спирта и насыщением соляной кислотой. Повторение всей операции повышает выход сложного эфира. Теперь жидкость для удобства делят на четыре порции и выпаривают при температуре не выше 40° на водяной бане при сильно пониженном давлении до густого сиропа. Последний содержит хлоргидраты эфиров аминокислот; для получения свободных сложных эфиров аминокислот поступают следующим образом: к густому сиропу, находящемуся в дистилляционной колбе, добавляют примерно половинный объем воды. Затем к охлажденной жидкости осторожно добавляют такое количество крепкой NaOH, которое необходимо для нейтрализации свободной соляной кислоты. Далее добавляют по возможности концентрированный раствор карбоната калия и большое количество этилового эфира. Эта процедура имеет целью отделить сложные эфиры аспарагиновой и глутаминовой кислот, обладающие слабоосновными свойствами и чувствительные к действию свободных щелочей. После интенсивного встряхивания эфир сливают и заменяют новым, затем к тщательно охлажденной массе добавляют порциями 33%-ный раствор NaOH и твердый карбонат калия. После каждого добавления смесь тщательно встряхивают для равномерного распределения щелочи; освобождающийся сложный эфир сразу же переходит в эфирный раствор. Рекомендуется неоднократно менять эфир. Количество щелочи должно быть достаточным для образования солянокислых солей, а количество добавляемого карбоната калия должно придать массе кашицеобразную консистенцию. Только при этих условиях хорошо растворимые в воде сложные эфиры простых аминокислот полностью осаждаются. Это особенно относится к тем случаям, когда приходится выделять гликоколл и аланин.

Эфирные экстракты сливают вместе, встряхивают примерно 5 мин с карбонатом калия, а затем в течение 12 ч высушивают над безводным сульфатом натрия, поскольку все другие высушивающие средства, такие, как едкие кали, окись кальция и бария и даже сам карбонат калия, при длительном воздействии в какой-то мере разлагают сложный эфир. После выпаривания этилового эфира осадок подвергается перегонке над свободным пламенем при давлении 8—15 мм.

При 40°, как правило, отгоняется еще некоторое количество спирта, а в одном эксперименте с 500 г казеина получены следующие фракции:

температура, °C	давление, мм рт. ст.	выход, г
40—55	10	7
55—80	9	13
80—100	9	97
100—130	9	27
130—160	9	29
		173

Более длительное кипячение казеина с соляной кислотой мало влияет на выход конечного продукта. В одном опыте, при котором 500 г казеина кипятили с кислотой в течение 36 ч, общее количество растворимых в этиловом эфире продуктов состави ло 280г, а при 170° и 16 мм — 200 г, причем в последних фракциях содержались уже значительные количества продуктов разложения. Полученные продукты оказались такими же, как и при кратковременном кипячении.

Для дальнейшего разделения сложных эфиров многие из перечисленных выше фракций подвергали повторному фракционированию и получили из 1 кг казеина следующие 8 препаратов:

температура, °С	выход, г
40—55	14
55—65	14
65—80	25
80—85	165
85—110	18
110—120	40
120—130	29
130—160	8
	312 г

Отдельные фракции оказались смесями, которые не удалось подвергнуть очистке путем перегонки. Для разделения на отдельные компоненты сложные эфиры снова превращали в аминокислоты. Такое омыление удобнее всего производить путем многочасового кипячения с водой в колбе с обратным холодильником; это относится к фракциям, кипящим до 85°, которые состоят только из сложных эфиров моноаминокислот. Более высококипящие фракции, содержащие аспарагиновую и глутаминовую кислоты, подвергают омылению путем нагревания с баритовой водой.

Следует иметь в виду, что сложные эфиры постепенно разлагаются даже при хранении, причем тем быстрее, чем меньше молекула соединения. Поэтому рекомендуется производить омыление как можно быстрее — в случае низших фракций уже в первые 24 ч.

Фракция 40—55°, как показывает обратное превращение в аминокислоты, содержит примерно $^2/_3$ спирта, полное удаление которого при выпаривании солянокислого эфира не удается. При длительном стоянии из жидкости выпадает аморфная твердая масса, которая дает очень красивую биуретовую реакцию. Как я отметил ранее [8], это указывает на вероятное присутствие сложного эфира гликоколла. Чтобы выделить его в виде хлоргидрата, пробу жидкости растворяют в двойном количестве абсолютного спирта, насыщают дымящей соляной кислотой, охлаждают с помощью охлаждающей смеси и вносят несколько кристалликов солянокислого эфира гликоколла. Спустя два часа наступает хорошо выраженная кристаллизация. Судя по растворе-

[8] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 442.

нию в спирте и осаждению эфиром, а также по внешнему виду и точке плавления (с поправкой 145°), полученный продукт является солянокислым эфиром гликоколла. Поскольку, однако, общее количество продукта оказалось небольшим, я считаю возможным предположить, что этот гликоколл связан с наличием примеси в казеине.

Большую часть этой фракции для омыления эфиров подвергали кипячению с пятикратным количеством воды, в колбе с обратным холодильником (в течение 5 ч), затем раствор концентрировали, пока на холоду не наступала кристаллизация. Первая кристаллизация (0,34 г) дала при анализе величины, которые приближаются к соответствующим для аминовалерьяновой кислоты.

Найдено: C 49,72%; H 9,22%.
Вычислено: C 51,29%; H 9,40%.

Маточный раствор после полного выпаривания давал еще 2,5 г аминокислоты. Последнюю растворяли в небольшом количестве горячей воды, удаляли выпавшие на холоду кристаллические пластинки фильтрованием, а маточный раствор вливали в 400 мл горячего спирта (95%). После длительного стояния на холоду выпадали 1,2 г кристаллов. Их высушивали для анализа при 110°. Полученные величины хорошо соответствовали вычисленным для аминопропионовой кислоты.

0,2185 г вещества дают 29,4 куб. см N (21°, 767,5 мм).
0,1850 г — 0,2725 г CO_2 и 0,1310 г H_2O.
$C_3H_7O_2N$. Вычислено: C 40,45%; H 7,86; N 15,73%.
Найдено: C 40,17%; H 7,87; N 15,50%.

Хлоргидрат вращает плоскость поляризации вправо.

К сожалению, количество полученного препарата было недостаточным для того, чтобы путем синтеза производных установить идентичность продукта аланину. Я считаю поэтому целесообразным повторить эти опыты с большими количествами веществ.

Фракция 55—65° содержит аминовалериановую кислоту, по-видимому, в качестве главного компонента. Эфир омыляли путем кипячения с водой, а затем превращали аминокислоты в медные соли. После удаления плохо растворимой части соли, которая, впрочем, содержала количество металла, соответствующее аминовалериановокислой меди (найдено: Cu — 21,51%, вычислено: 21,49%), аминокислоту подвергали восстановлению из эфира и двукратной перекристаллизации из воды. Полученные при этом бесцветные блестящие пластинки после высушивания при 100° и анализа давали величины, которые хорошо соответствовали вычисленным для аминовалериановой кислоты. К сожалению, из-за больших потерь количество вещества было недостаточным для подобного исследования; я, однако, не сомневаюсь в том, что данный продукт идентичен аминовалериановой кислоте, которая будет описана более подробно.

0,2000 г вещества дают 0,3689 г CO_2 и 0,1673 г H_2O.
$C_5H_{11}O_2N$. Вычислено: C 51,28%; H 9,40%.
Найдено: C 51,47%; H 9,39%.

Во фракции 65—80° наряду с небольшим количеством лейцина и пирролидинкарбоновой кислоты находилась аминовалериановая кислота. Однако ее выделение и очистка были связаны с такими трудностями, что не было возможности получить достаточное количество материала, чтобы выяснить ее структуру.

В заключение смесь сложных эфиров подвергали кипячению с пятикратным количеством воды, как и фракцию 80—85°. Вес аминокислот составил 12 г. 10 г растворяли в 2 л воды и кипятили в течение часа с избытком окиси меди. Из фильтрата при выпаривании сразу же выпадал осадок плохо растворимой медной соли, который отделяли и подвергали кипячению с небольшим количеством воды, причем маточный раствор снова возвращали в исходный. Количество плохо растворимой медной соли составило 2,1 г. Определение содержания меди свидетельствует о смеси равных частей лейцина и аминовалериановой кислоты. После выпаривания фильтрата оставалась хорошо растворимая соль меди. При кипячении с абсолютным спиртом 0,9 г переходило в раствор, образуя *l*-пирролидинкарбоновокислую медь.

Нерастворимую в спирте часть затем неоднократно вымывали 100 мл при 70—80°, причем снова получали 0,8 г плохо растворимой соли меди. Водный раствор освобождали от меди сероводородом, высушивали выпариванием и полученный осадок кипятили с 25 мл абсолютного спирта. При этом в раствор переходила рацемическая пирролидинкарбоновая кислота; ее количество составило 1,5 г.

Нерастворимую в спирте часть растворяли в воде, кипятили с некоторым количеством животного угля и добавляли в фильтрат равный объем спирта. При этом в осадок выпадало 2,5 г аминокислоты, которая при анализе давала следующие величины:

0,1885 г вещества дают 0,3447 г CO_2 и 0,1561 г H_2O.
$C_5H_{11}O_2N$. Вычислено: C 51,28%; H 9,40%.
Найдено: C 49,83%; H 9,20%.

Из этого видно, что препарат не является чистой аминовалериановой кислотой. После растворения в 20%-ной соляной кислоте он дает $[\alpha]_D^{20^\circ} = +27{,}1^\circ$. Для дальнейшей очистки вещество растворяли в 20 мл кипящей воды и снова осаждали в 40 мл спирта. Полученные при этом блестящие кристаллические пластинки плавились в закрытой капиллярной трубке с образованием газа при 292—295° (с поправкой). По данным анализа, этот препарат также нельзя считать чистой аминовалериановой кислотой.

0,2110 г вещества дают 0,3891 г CO_2 и 0,1728 г H_2O.
Найдено: C 50,30%; H 9,10%.

Для дальнейшего изучения свойств аминокислоту сначала подвергали рацемизации, а затем соединению с фенилцианатом. Рацемизация происхо-

дила при 24-часовом нагревании с 3-кратным количеством гидрата окиси бария и 20-кратным количеством воды при 175°. Осажденная обычным способом аминокислота образовывала блестящие листочки, которые отличались от *dl*-лейцина своей значительно лучшей растворимостью в холодной воде.

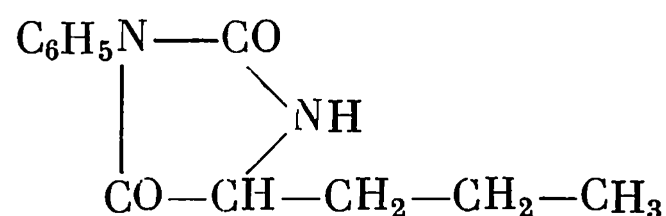
1 г препарата растворяли в 10 г нормальной NaOH и, доведя температуру до 0°, при сильном встряхивании добавляли по каплям фенилцианат до тех пор, пока не начинала осаждаться дифенилмочевина.

Из щелочного фильтрата при подкислении производное фенилцианата выпадало в виде вязкой массы, которая, однако, сразу же подвергалась кристаллизации. Из горячего 50%-ного спирта вещество кристаллизовалось в виде блестящих, часто шестиугольных пластинок, которые плавились с разложением при 157—158°.

Интереснее самих фенилцианатных производных — их ангидриды, что относится и к данному случаю. Для получения ангидрида соединение растворяют в стократном количестве 20%-ной горячей соляной кислоты, кипятят в течение получаса, а затем упаривают жидкость до $^1/_3$ объема. При охлаждении выпадают бесцветные кристаллические иглы, группирующиеся в кустовидные структуры; для анализа вещество повторно кристаллизуют из кипящей воды и высушивают в вакууме над серной кислотой.

0,1838 г вещества дают 0,4456 г CO_2 и 0,1100 г H_2O;
0,1777—19,7 куб. см N (22°, 767 мм).
$C_{12}H_{14}O_2N_2$. Вычислено: C 66,05%; H 6,42%; N 12,84%.
Найдено: C 66,12%; H 6,62%; N 12,72%.

Полученные величины хорошо соответствуют формуле $C_{12}H_{14}N_2O_2$. Это может быть фенилгидантоинпроизводное α-аминовалериановой кислоты, имеющее следующую структуру:



Препарат плавился после многократной перекристаллизации при 117° (с поправкой), однако большой опыт убедил меня в том, что постоянство точки плавления у таких производных аминокислот не является гарантией чистоты, а потому и в данном случае я не могу настаивать на однородности препарата; я, однако, нисколько не сомневаюсь в том, что в основной массе он представляет собой производное аминовалериановой кислоты.

Изучение фракции 80—85° показало, что этот продукт хорошо растворим в холодной воде, однако при нагревании концентрированного раствора частично выпадает в виде маслянистого осадка. Его удельное вращение +5,8°.

80 г кипятили в течение 6—7 ч с десятикратным количеством воды, пока маслянистый осадок не исчезал полностью, а щелочная реакция жидкости — почти полностью. Путем последовательного выпаривания и охлаждения раствора были получены три кристаллизата — 14, 9 и 8 г. Четвертую кристалли-

зацию фильтрата производили путем добавления равного количества спирта. Маточный раствор, как будет описано далее, использовался для выделения обоих изомеров пирролидинкарбоновых кислот.

Четыре кристаллизата состояли главным образом из аминокапроновых кислот и содержали, возможно, небольшое количество аминовалериановой кислоты. Для разделения путем перекристаллизации были получены семь фракций, у которых определяли способность к оптическому вращению в 200%-ном солянокислом растворе при $[\alpha]_D^{20°}$

A.	4,7 г	+12,0°
B.	6,5 »	+22,4°
C.	3,7 »	+21,7°
D.	6,7 »	+23,1°
E.	7,0 »	+27,3°
F.	6,5 »	+29,0°
G.	6,0 »	
	41,1 г	

Фракции A и D подвергали анализу, который показал, что они состоят из аминокапроновой кислоты. Однако колебание оптической активности указывает на то, что эти фракции, как и находящиеся между ними — B и C, не могут считаться гомогенными. Несомненно, они состоят главным образом из обычного лейцина, который содержится в первой фракции частично в рацемической форме. Для активного лейцина удельное вращение, по данным Шульце, составляет +17,5°, и, хотя эта величина не признана слишком низкой, следует допустить, что во фракции D, а весьма возможно и в B и C, содержатся аминокислоты такого же состава, но с более высокой оптической активностью. Я безуспешно пытался выделить их с помощью солей меди или производного фенилцианата.

Фракции F и G представляют собой смесь лейцина и аминовалериановой кислоты. Можно было ожидать, что эти кислоты удастся разделить, превратив их в медные соли, поскольку растворимость последних неодинакова. К сожалению, однако, обе соли склонны к совместной кристаллизации. Из этой смеси получают часто прекрасно сформированные темно-коричневые крупные листовидные кристаллы, которые растворяются в горячей воде значительно лучше, чем медная соль лейцина. Анализ смеси свидетельствует о присутствии равного числа молекул медной соли лейцина и медной соли аминовалериановой кислоты наряду с одной молекулой воды.

0,4272 г высушенной на воздухе соли теряют при 110° 0,0244 воды.

$C_{11}H_{22}O_4N_2Cu+H_2O$. Вычислено: H_2O 5,50%.

Найдено: H_2O 5,58%.

0,1984 г бензойной соли дают 0,3066 г CO_2 и 0,1276 г H_2O;

0,1960—15,3 куб. см N (17°, 750);

0,2685—0,0698 г CuO.

$C_{11}H_{22}O_4N_2Cu$. Вычислено: C 42,58%; H 7,10; N 9,0%; Cu 20,48%.

Найдено: C 42,15%; H 7,14; N 8,99%; Cu 20,77%.

Я еще не пытался выяснить, имеется ли здесь истинное молекулярное соединение или смешанные кристаллы.

Выделение аминовалериановой кислоты затрудняется в этом случае тем обстоятельством, что наряду с активными кислотами всегда присутствуют небольшие и непостоянные количества рацемических форм. В подобных случаях, как показывает мой опыт, можно рекомендовать полную рацемизацию, осуществляемую путем нагревания в течение 1—2 дней с избытком баритовой воды при 160—170° в автоклаве (при этом не следует пользоваться стеклянной посудой); лишь после этого можно предпринять разделение аминокислот путем кристаллизации или через образование медных солей.

Я предпринял эту процедуру специально для выделения аминовалериановой кислоты из неочищенной смеси аминокислот, входящих в состав фракции 80—85°. Рацемизированный продукт был затем путем кристаллизации из воды разделен на три фракции.

Хорошо растворимая фракция подвергалась неоднократному кипячению с абсолютным спиртом для удаления пирролидинкарбоновой кислоты; полученный осадок растворяли в небольшом количестве воды и осаждали спиртом. Продукт, количество которого составляло примерно 5% исходного сложного эфира, служил для получения фенилцианатного производного или его ангидрида. Анализ последнего дал величины, которые указывают на производное аминовалериановой кислоты

0,1772 г вещества дают 0,4282 г CO_2 и 0,1065 г H_2O;
0,1805—12,4 куб. см N (24°, 763 мм).
$C_{12}H_{14}O_2N_2$. Вычислено: C 66,06%; H 6,42%; N 12,85%.
Найдено: C 65,90%; H 6,68%; N 12,97%.

Однако точка плавления этого продукта (109°) была на 8° ниже, чем у соответствующего препарата, полученного из фракции 65—80°.

Упомянутые выше водно-спиртовые маточные растворы, которые наряду с обычными аминокислотами содержали обе пирролидинкарбоновые кислоты, были после отгонки спирта доведены до объема 0,5 л и подвергались кипячению в течение полутора часов с избытком окиси меди. После выпаривания фильтрата оставалось 28 г медной соли. Ее растирали в порошок и дважды обрабатывали горячим абсолютным спиртом (по 100 мл). Нерастворенными остались 10 г, а из фильтрата при охлаждении выпали еще 2 г вещества, которое очень плохо растворялось в спирте.

Нерастворимая медная соль содержала главным образом рацемическую α-пирролидинкарбоновую кислоту. Ее кипятили с 300 мл воды, отфильтровывали от небольшого осадка, который разлагали сероводородом; фильтрат же выпаривали в вакууме до сухого состояния. После обработки осадка 40 мл горячего абсолютного спирта, который быстро растворял пирролидинкарбоновую кислоту, оставалось 1,8 г аминокислоты, которая после однократной перекристаллизации из воды подвергалась анализу:

0,1993 г вещества дают 0,3838 г CO_2 и 0,1717 г H_2O.
$C_5H_{11}O_2N$. Вычислено: C 51,28%; H 9,40%.
$C_6H_{13}O_2N$. Вычислено: C 54,96%; H 9,92%.
Найдено: C 52,52%; H 9,58%.

Эти величины соответствовали смеси, состоящей на $^2/_3$ из аминовалериановой кислоты и на $^1/_3$ из аминокапроновой.

Когда в опыте, поставленном позже, соответствующее вещество подвергали перекристаллизации сначала из воды, а затем из воды с добавлением спирта, получили следующие результаты анализа:

0,1885 г вещества дают 0,3559 г CO_2 и 0,1603 г H_2O;
0,1670—17,0 куб. см N (21,5°, 761,5 мм).
$C_5H_{11}O_2N$. Вычислено: C 51,28%; H 9,40%; N 11,95%.
Найдено: C 51,49%; H 9,45%; N 11,69%.

Находящиеся в спиртовом растворе пирролидинкарбоновые кислоты были теперь почти свободны от обычных аминокислот. После выпаривания спирта их снова превращали в медные соли, которые разделяли на две фракции (3,8 + 1,4 г). Для анализа была использована первая фракция.

1,2576 г высушенной на воздухе соли теряли при 108° 0,1381 г.

0,2210 г вещества дают 0,3325 г CO_2 и 0,1107 г H_2O.
$C_{10}H_{16}O_4N_2Cu+2H_2O$. Вычислено: H_2O 10,99%.
Найдено: H_2O 10,97%.
$C_{10}H_{16}O_4N_2Cu$. Вычислено: C 41,16%; H 5,49%.
Найдено: C 41,03%; H 5,56%.

Освобожденная из соли кислота после однократной перекристаллизации и высушивания в вакууме при 40° дала при анализе следующие величины:

0,1939 г вещества дают 0,3706 г CO_2 и 0,1307 г H_2O.
$C_5H_9O_2N$. Вычислено: C 52,18%; H 7,83%.
Найдено: C 52,12%; H 7,88%.

Это вещество обладало свойствами обычной пирролидинкарбоновой кислоты, как это установил Вильштеттер [9], а затем я [10] на соответствующем синтетическом продукте.

l-Пирролидинкарбоновая кислота

Соль этой кислоты была выделена в составе упомянутого выше спиртового экстракта и при выпаривании последнего оставалась в виде темно-синей аморфной массы.

Эту массу растворяли в воде, подвергали разложению сероводородом, фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а осадок кипятили дважды с абсолютным спиртом (всего 100 мл). При этом оставалось 1,2 г обычной аминокислоты, которая отличалась от пирролидинкарбоновой значительно более высокой точкой плавления (и соответственно — разложения). Неочищенный продукт содержал на 0,5% C больше, чем это соответствовало бы аминовале-

[9] Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 1160.
[10] Ber. chem. Ges., 1901, **34**, 458.

риановой кислоте. После однократной перекристаллизации из воды, а затем из спирта вещество, высушенное при 125°, давало при анализе следующие величины:

0,2000 г вещества дают 0,3763 г CO_2 и 0,1677 г H_2O;
0,1688—17,4 куб. см N (20,5°, 754 мм).
$C_5H_{11}O_2N$. Вычислено: C 51,28%; H 9,40%; N 11,95%.
Найдено: C 51,31%; H 9,32%; N 11,95%.

Раствор, который в 4,7782 г соляной кислоты (20%) содержал 0,2673 г аминокислоты, т. е. 5,594%, и имел удельный вес 1,10, при помещении в кювету в 1 дм вращал плоскость поляризации света натриевой лампы на 1,72° вправо (при 20°).

$$[\alpha]_D^{20°} = +27,95°.$$

В закрытом капилляре вещество плавилось при 285—286° (с поправкой 292—293°); при этом выделялось большое количество газа.

При быстром выпаривании спиртового фильтрата аминовалериановой кислоты выпадали бледно-желтые кристаллы активной пирролидинкарбоновой кислоты. Выход составил 8,5 г.

Для дальнейшей очистки кислоту либо растворяли в горячем спирте и оставляли кристаллизоваться после добавления эфира, либо растворяли в небольшом количестве воды, а затем после добавления пиридина кипятили с небольшим количеством животного угля, фильтрат выпаривали. В последнем случае выпадали красивые кристаллы в виде плоских игл, которые, однако, при дальнейшем высушивании на воздухе выветривались. В заключение препарат еще раз перекристаллизовывали из спирта. При анализе указанные три препарата давали следующие величины:

I. Высушенный при 110°.
0,1777 г вещества дают 18,2 куб. см N (18°, 765 мм);
0,1985 — 0,3713 г CO_2 и 0,1415 H_2O.
Найдено: C 51,01%; H 7,92%; N 11,91%.

II. Высушенный в вакууме над серной кислотой:
0,2022 г вещества дают 0,3795 г CO_2 и 0,1437 г H_2O;
0,1719 — 0,3224 г CO_2 и 0,1210 г H_2O.
Найдено: C 51,19%; H 7,89%.
Найдено: C 51,15%; H 7,89%.

III. Высушенный в вакууме при 40°.
0,1950 г вещества дают 0,3705 г CO_2 и 0,1403 г H_2O.
Найдено: C 51,82%; H 7,99%.
$C_5H_9O_2N$. Вычислено: C 52,18%; H 7,83%; N 12,17%.

В соответствии с трудностями очистки и при оптических определениях были получены непостоянные результаты, и мне представляется возможным, что даже самые высокие показатели несколько занижены.

I. Высушенный в вакууме над ангидридом фосфорной кислоты.

4,5681 г водного раствора, который содержит 0,4016 г вещества, т. е. 8,792%, и имеет удельный вес 1,023, в кювете в 1 дм при 20° вращали натриевый свет влево на 6,47°.

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -71{,}94^\circ.$$

II. 4,5192 г водного раствора, который содержит 0,4061 г вещества, т. е. 8,986%, и имеет удельный вес 1,024, в 1 дм кювете при 20° вращали натриевый свет на 6,83° влево.

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -74{,}22^\circ.$$

III. 10,9576 г водного раствора, который содержал 0,8094 г вещества, т. е. 7,39%, и имел удельный вес 1,02, в кювете в 2 дм при 20° вращали натриевый свет влево на 11,67°.

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -77{,}40^\circ.$$

Последняя величина соответствует наиболее очищенному препарату и потому наиболее близка к истинной.

Для препарата, который в водном растворе имел $[\alpha]_D^{20^\circ} = -72{,}64^\circ$, производилось, кроме того, определение оптического вращения в солянокислом и щелочном растворах для сравнения с другими аминокислотами при тех же условиях.

Раствор в 20%-ной соляной кислоте, который содержит на 4,5904 г раствора 0,3526 г вещества, т. е. 7,682%, и имеет удельный вес 1,117, вращает натриевый свет на 4,00° влево (пробирка в 1 дм, 20°)

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -46{,}53^\circ.$$

Щелочной раствор (3 мл нормальной KOH + вода), который в 5,5106 г содержит 0,3157 г вещества, т. е. 5,729%, и имеет удельный вес 1,036, вращает натриевый свет на 4,95° влево (кювета в 1 дм, 20°)

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -83{,}48^\circ.$$

Эти величины, конечно, далеко не точны, но дают некоторую ориентацию.

При быстром нагревании в капиллярной пробирке все три препарата плавятся при 203—206° (с поправкой 206—209°) с сильным газообразованием. При этом так же как и при выпаривании медных солей, появляется характерный запах пирролидина.

Убедительным доказательством того, что перед нами активная α-пирролидинкарбоновая кислота, служит, кроме того, превращение в неактивную форму. Рацемизация происходит после пятичасового нагревания 1 г кислоты с 2 г кристаллического гидрата барита и 4 г воды при 140—145°. После осаждения барита угольной кислотой получают медную соль, которая совершенно нерастворима в спирте; при кристаллизации из воды она имеет следующий состав, соответствующий α-пирролидинкарбоновокислой меди:

0,2404 г высушенной на воздухе соли теряют при 110°
0,0260 г веса и дают при этом 0,0594 г CuO.
$C_{10}H_{16}O_4N_2Cu+2H_2O$. Вычислено: H_2O 10,99%.
Найдено: H_2O 10,81%.
$C_{10}H_{16}O_4N_2Cu$. Вычислено: Cu 21,81%.
Найдено: Cu 22,13%.

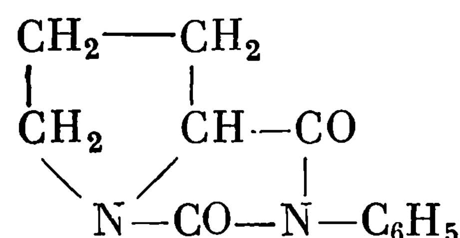
Чтобы охарактеризовать активную кислоту, воспользовавшись ее лучше кристаллизующимся производным, получили соединение этой кислоты с фенилизоцианатом (с ангидридом). Для этой цели 1,8 г *l*-пирролидинкарбоновой кислоты растворяли в 15 мл нормальной NaOH и после охлаждения при интенсивном встряхивании добавляли небольшими порциями 2 г фенилизоцианата. В заключение раствор встряхивали с небольшим количеством животного угля, фильтровали, закисляли, после чего фенилцианатное соединение выпадало в виде смолистой массы. Поскольку эта масса обладала слабо выраженной способностью к кристаллизации, к ней добавляли столько соляной кислоты, чтобы в растворе ее содержание достигало 4%, затем упаривали раствор на водяной бане; при этом вместо первоначального маслянистого осадка выпадали кристаллы ангидрида. После охлаждения их отфильтровывали и производили перекристаллизацию из 200 мл кипящей воды, получали чистое вещество с вполне удовлетворительным выходом.

В теплом спирте и ацетоне вещество растворяется значительно лучше, чем в воде, в эфире оно плохо растворимо. Оно кристаллизуется из этих жидкостей в виде мелких призм. Из горячей воды, которая необходима для растворения в количестве 110 частей, это вещество выпадает при охлаждении в виде кристаллов красивых плоских игл, которые плавятся при 143° (с поправкой 144°), т. е. при значительно более высокой температуре по сравнению с неактивным соединением (118°).

При высушивании в вакууме над серной кислотой вещество дает следующие результаты:

0,1952 г вещества дают 0,4770 г CO_2 и 0,0968 г H_2O.
0,1960—21,4 куб. см N (17°, 760 мм).
$C_{12}H_{12}O_2N_2$. Вычислено: C 66,67%; H 5,57%; N 12,96%.
Найдено: C 66,64%; H 5,51%; N 12,83%.

Что касается структуры, то я сошлюсь здесь на сказанное при обсуждении рацемического соединения, но для удобства приведу здесь следующую формулу:



Благодаря своим интересным свойствам это соединение весьма пригодно для определения активной α-пирролидинкарбоновой кислоты.

Количество пирролидинкарбоновой кислоты, образующейся из казеина, не так уж мало: при использовании 500 г последнего из одной лишь фракции

80—85° удается выделить 10 г и 4 г рацемической кислоты. Из низших фракций было получено еще 2 г. Общее количество кислоты составило, следовательно, 3,2% количества казеина.

Благодаря своей хорошей растворимости в воде и спирте, эта кислота ускользнула от внимания всех исследователей, которые прежде занимались расщеплением казеина. Она не была обнаружена до сих пор и в других белковых веществах. Лишь Шютценберже указывает, что при расщеплении альбумина баритовой водой под давлением он получил ненасыщенные аминокислоты с общей формулой $C_nH_{2n-1}NO_2$, так называемые лейцеины. Однако он не охарактеризовал ни одну из этих аминокислот как самостоятельное химическое соединение [2*]. Он сделал вывод об их существовании на основании анализа препаратов, которые, насколько я могу судить по способу их образования, могут быть лишь смесями; ни в одном из его сообщений мне не удалось найти указаний на то, что он имел дело с пирролидинкарбоновой кислотой.

Труднее решить вопрос о том, является ли эта кислота первичным продуктом расщепления казеина; легко себе представить, что она возникает вторично под действием соляной кислоты из 1,4-производного валериановой кислоты в результате замыкания кольца. Я прежде всего подумал об аргинине, который может перейти в пирролидинкарбоновую кислоту в результате отщепления гуанидиновой группы, поэтому я поставил следующий опыт:

1 г нитрата ангинина, любезно предоставленного в мое распоряжение Э. Шульце, добавляли в водный раствор серной кислоты (1,5 моля) и несколько раз производили перегонку при пониженном давлении для освобождения от азотной кислоты. Затем сульфат кипятили с 20 мл дымящей соляной кислоты в течение 6 ч в колбе с обратным холодильником, а затем точно так же, как и в случае казеина, получали сложный эфир аминокислоты. Поскольку при этих условиях не было получено сложного эфира, растворимого в этиловом эфире, можно сделать вывод, что пирролидинкарбоновая кислота при этом не возникала. Не удалось также превратить в пирролидинкарбоновую кислоту и орнитин.

Для этого опыта была использована синтетическая орнитуровая кислота. 1,5 г этой кислоты кипятили в течение 10 ч с обратным холодильником в 30 мл соляной кислоты (25%); после охлаждения отфильтровывали бензойную кислоту, кипятили еще 5 ч, выпаривали и обрабатывали осадок этиловым эфиром для удаления бензойной кислоты. Оставшийся сироп подвергали обычной этерификации. Возникал растворимый в этиловом эфире продукт, который после отгонки этилового эфира подвергали омылению путем кипячения с водой и переводили в медную соль. При выпаривании зеленого раствора медной соли ощущался сильноосновной запах, сходный с запахом пирролидина, который мог, однако, с равной вероятностью принадлежать тетраметилендиамину. Медная соль отличалась от соли рацемической пирролидинкарбоновой кислоты не только по цвету, но и своей чрезвычайно хорошей растворимостью в холодной воде. Поэтому я считаю возможным утверждать, что при этом опыте не возникала пирролидинкарбоновая кислота.

Чтобы подойти к этому вопросу еще с одной стороны, я совместно с Ф. А. Левеном [3*] предпринял опыты по расщеплению казеина трипсином,

при которых для этерификации аминокислот соляная кислота может быть применена лишь в спиртовом растворе. Поскольку при этом удалось наблюдать образование пирролидинкарбоновой кислоты, я на основании сказанного считаю вполне возможным, что эта кислота является первичным продуктом расщепления казеина.

Так как это соединение, имеющее, в отличие от всех аминокислот полученных до сих пор путем гидролиза белковых тел, азотсодержащее кольцо, вызывает к себе особый интерес, я намереваюсь провести аналогичные исследования ряда других белковых веществ. Опираясь на опыт Г. Франца, я могу уже сейчас утверждать, что при расщеплении с помощью соляной кислоты имеющегося в продаже фибрина крови образуется пирролидинкарбоновая кислота.

Фракция 85—110°, количество которой сравнительно мало, наряду с лейцином содержит другие продукты, которые подробнее не изучались.

Фракция 110—120° содержит значительные количества сложного эфира аспарагиновой кислоты, который при кипячении с водой подвергается сложному разложению, поэтому для омыления ее нагревали на водяной бане с избытком 20%-ной баритовой воды. Через некоторое время начиналось выпадение бледно-желтой кристаллической соли. В зависимости от величины избытка барита омыление заканчивалось в течение 1 или 2 ч. После охлаждения выпавшую соль отфильтровывали. Она представляла собой аспарагиновокислый барит. Выделенная из него обычным способом аспарагиновая кислота при анализе давала следующие величины:

0,1987 г вещества дают 0,2617 г CO_2 и 0,0973 г H_2O.
$C_4H_7O_4N$. Вычислено: C 36,09%; H 5,26%.
Найдено: C 35,92%; H 5,40%.

Заслуживает упоминания тот факт, что эта кислота оказалась по большей части рацемизированной. Ее раствор в соляной кислоте (10%), содержащий 8,175% вещества и имеющий удельный вес 1,05, в 2 дм кювете при 20° вращал натриевый свет на 1,31° вправо. Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = +7,63$, тогда как чистая активная аспарагиновая кислота при тех же условиях имеет[11] $[\alpha]_D^{20°} = +26,5°$. Полученное вещество содержало, следовательно, всего 29% оптически активной кислоты. Этим объясняется и легкость выпадения в осадок баритовой соли, так как нейтральная соль активной кислоты очень хорошо растворима в горячей воде и при условиях описанного выше опыта почти не выпадает в осадок.

Отфильтрованный от баритовой соли маточный раствор освобождали от барита добавлением серной кислоты и выпаривали. В нем кроме аспарагиновой кислоты содержалась легко растворимая аминокислота, о природе которой нам пока ничего не известно.

Фракция 120—130° содержит большое количество аспарагиновой кислоты и, по-видимому, некоторое количество глутаминовой кислоты; кро-

---

[11] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., [1899], **32**, 2463.

ме того, в ней имеются хорошо растворимые в воде вещества, которые при выпаривании дают характерный запах мясного экстракта и, по-видимому, сходны с серином. Я собираюсь заняться их изучением. Кроме того, в этой фракции присутствует сложный эфир фенилаланина.

Чтобы отделить его от хорошо растворимых сложных эфиров глутаминовой и аспарагиновой кислот, смесь встряхивали с семикратным количеством холодной воды; образовавшийся маслянистый осадок лучше всего отделить путем фильтрования через влажную фильтровальную бумагу; затем его дважды промывали трехкратным количеством воды. Для превращения в фенилаланин неочищенный сложный эфир нагревали в течение нескольких часов на водяной бане с двойным количеством гидрата окиси бария и десятикратным количеством воды; время от времени смесь встряхивали. При этом часть маслянистого осадка оставалась нерастворенной — это продукты неизвестного состава. Из водного раствора барит осаждали количественно с помощью серной кислоты и после выпаривания оставался фенилаланин в виде почти бесцветной, состоящей из пластинок кристаллической массы. Окончательная очистка фенилаланина представляет серьезные трудности. Анализ препарата после многократной перекристаллизации из воды дал следующие величины, которые указывают на присутствие значительного количества примесей.

0,1822 г вещества дают 0,4300 г CO_2 и 0,1087 г H_2O;
0,1646—11,9 куб. см N (15°, 761 мм).
$C_9H_{11}O_2N$. Вычислено: C 65,42%; H 6,66%; N 8,48%.
Найдено: C 64,76%; H 6,69%; N 8,46%.

Кроме того, данный препарат представляет собой смесь рацемического и активного фенилаланина, соотношение которых варьирует в зависимости от способа кристаллизации. Активная форма представляет собой *l*-соединение, т. е. такое же, какое было найдено Э. Шульце в различных белках растительного происхождения. Соответственно водный раствор этой смеси вращает плоскость поляризации влево; интенсивность же вращения варьирует. Аналогичные результаты были получены при исследовании фенилизоцианатного производного. И в этом случае точка плавления и способность к оптическому вращению были непостоянными. Для препарата, который плавился при 164° (с поправкой 166°), были получены следующие величины: 4,4599 г раствора, который содержит 1,4 мл нормальной KOH и 0,3647 г вещества, т. е. 8,18%, и имеет удельный вес 1,03 в кювете в 1 дм при 20° вращали натриевый свет на 4,16° вправо. $[\alpha]_D^{20°} = +49{,}35°$, тогда как оптическая активность чистого фенилизоцианат-*l*-фенилаланина [12] равна +61,3°.

Другой препарат фенилизоцианатного соединения дал при анализе следующие величины:

---

[12] Это определение было пока проведено только с *d*-соединениями (*Fischer E.*, *Mouneyrat A.*— Ber. chem. Ges., 1900, **33**, 2386). К сожалению, в этой работе неправильно указано направление вращения. Я еще раз повторил этот опыт. Фенилизоцианат-*d*-фенилаланин в щелочном растворе вращает плоскость поляризации влево; $[\alpha]_D^{20°} = -61{,}3°$.

0,2006 г вещества дают 0,4974 г CO_2 и 0,1034 г H_2O.
$C_{16}H_{14}O_3N_2$. Вычислено: C 67,60%; H 5,63%.
Найдено: C 67,62%; H 5,73%.

Поскольку все еще наблюдалось расхождение в отношении точки плавления с точно изученным синтетическим продуктом, фенилаланин из казеина подвергали полной рацемизации путем 48-часового нагревания с 3-кратным количеством гидрата барита и 20-кратным количеством воды (при 155—156°). После осаждения барита серной кислотой и упаривания раствора выпадал рацемический фенилаланин в виде блестящих кристаллических пластинок, которые, как известно, значительно хуже растворимы, чем оптически активная форма. После однократной перекристаллизации из воды вещество, высушенное при 100°, еще содержало слишком мало углерода:

0,1781 г вещества дают 0,4242 г CO_2 и 0,1087 г H_2O.
$C_9H_{11}O_2N$. Вычислено: C 65,42%; H 6,66%.
Найдено: C 64,96%; H 6,78.

Полученное из этого препарата фенилизоцианатное соединение по форме кристаллов и точке плавления (180—181°, с поправкой) оказалось полностью идентичным синтетическому продукту. То же можно сказать и относительно ангидрида, возникающего при кипячении с соляной кислотой. Это исключает последние сомнения относительно присутствия фенилаланина в гидролизате казеина.

Количество фенилаланина невелико. Из 500 г казеина было получено 6 г фракции 130—160°. Так как при промывании водой происходит потеря некоторого количества сложного эфира и небольшое количество попадает в низшие фракции и так как даже при работе с чистым препаратом метод этерификации приводит к потере 55%, можно считать, что в казеине содержится не менее 2,2% фенилаланина. Тем не менее его выделение без применения метода этерификации было бы весьма сложным делом, так как не существует приемлемого способа отделения фенилаланина от лейцина. И действительно, сам Э. Шульце — лучший знаток фенилаланина — впервые обнаруживший его среди продуктов расщепления растительного белка, не смог достичь цели при использовании 1 кг казеина, хотя, получив бензойную кислоту при окислении неочищенных аминокислот бихроматами и серной кислотой, он пришел к убеждению, что фенилаланин должен был присутствовать среди продуктов расщепления [13].

По данным Шульце и Барбьери [14], образованию бензойной кислоты должно предшествовать появление запаха бензальдегида. Я также считаю весьма вероятным, что на более поздних стадиях происходит окисление бензальдегида, однако продукт, образующийся вначале, имеет характерный запах фенилацетальдегида, по которому удается выявить даже весьма малые количества фенилаланина. Так, достаточно растворить в 2—3 мл 250-ной серной ки-

[13] Z. physiol. Chem., 1885, 9, 120.
[14] J. prakt. Chem., 18883, 27, 345.

слоты 0,02 г и добавить несколько зернышек бихромата, чтобы при кипячении возник отчетливый запах альдегида [15].

Выводы

1. Разделение моноаминокислот путем фракционной перегонки их сложных эфиров как по эффективности, так и по скорости значительно превосходит применявшиеся до сих пор методы выделения и идентификации этих кислот. Исключение составляет лишь тирозин, который легче получить путем прямой кристаллизации.

2. Среди продуктов расщепления имеющегося в продаже казеина под действием соляной кислоты, кроме известных аминокислот, были обнаружены: фенилаланин и аминовалериановая кислота не уточненного строения. Весьма вероятным представляется также присутствие гликоколла.

3. При гидролизе казеина соляной кислотой образуются значительные количества α-пирролидинкарбоновой кислоты, которая до сих пор не была обнаружена среди продуктов расщепления белков. Часть кислоты была выделена в виде неизвестной до сих пор активной *l*-формы. Остальная часть оказалась рацемической. Эта кислота является, по-видимому, первичным продуктом расщепления казеина. Она образуется также из других белков, например из фибрина крови.

4. Аминокислоты, выделяемые с помощью метода этерификации, частично подвергаются рацемизации; это было, в частности, показано для лейцина, фенилаланина и аспарагиновой кислоты. Для выделения отдельных кислот путем кристаллизации рекомендуется поэтому подвергнуть рацемизации все количество, нагревая с баритовой водой при пониженном давлении.

5. Для идентификации аминокислот можно с успехом использовать исследование фенилизоцианатного соединения и его ангидрида.

6. На дополнительных убедительных примерах еще раз показано наблюдавшееся Э. Шульце изменение растворимости медных солей аминокислот. Так, медная соль аминовалериановой кислоты в присутствии *l*-пирролидинкарбоновой кислоты растворима в абсолютном спирте. Далее, медная соль лейцина образует с медной солью аминовалериановой кислоты хорошо растворимые в воде крупные кристаллы, которые имеют состав молекулярного соединения.

7. Сложный эфир фенилаланина легко отделить от сложных эфиров глутаминовой и аспарагиновой кислот, имеющих близкую точку кипения, если произвести обработку водой.

При кипячении фенилаланина с серной кислотой и бихроматом калия появляется запах фенилацетальдегида; эта реакция является чувствительным и удобным методом выявления фенилаланина.

[15] Несколько более устойчивыми к действию окисляющих агентов являются жирные аминокислоты. Так, на аланин, находящийся в разбавленном растворе серной кислоты, хромовая кислота оказывает лишь медленное действие. Если же растворить аланин в 25%-ном растворе серной кислоты, добавить несколько зерен перманганата калия и подвергнуть кипячению, то вскоре появится запах ацетальдегида. Образование альдегидов при окислении аминокислот происходит, по всей вероятности, путем отщепления углекислоты и аммиака.

О НОВОЙ АМИНОКИСЛОТЕ ИЗ КЛЕЯ *

Недавно я обратил внимание на то, что при гидролитическом расщеплении белковых веществ наряду с обычными аминокислотами образуются также их оксипроизводные, которые до сих пор не вызывали к себе интереса. Скита и мне [1] удалось найти в фиброине шелка серин, который был получен Крамером из шелкового клея, а также из фиброина шелка. Я могу теперь добавить, что это вещество, как показали опыты Т. Дорпинг-Хауза, образуется из вещества животного рога, а мои последние наблюдения дают мне основания утверждать, что его можно получить также из клея, казеина и некоторых других белковых веществ. Я уверен, что богатые углеродом оксиаминокислоты присутствуют в многочисленных продуктах расщепления белков, и мне удалось выделить из клея один из таких продуктов с формулой $C_5H_9O_3N$. Это вещество исключительно хорошо растворяется в воде, не осаждается фосфорновольфрамовой кислотой из разбавленного кислого раствора и с бо̀льшим трудом, чем обычные моноаминокислоты, превращается в сложный эфир. Поэтому для выделения этого вещества потребовался новый сложный метод.

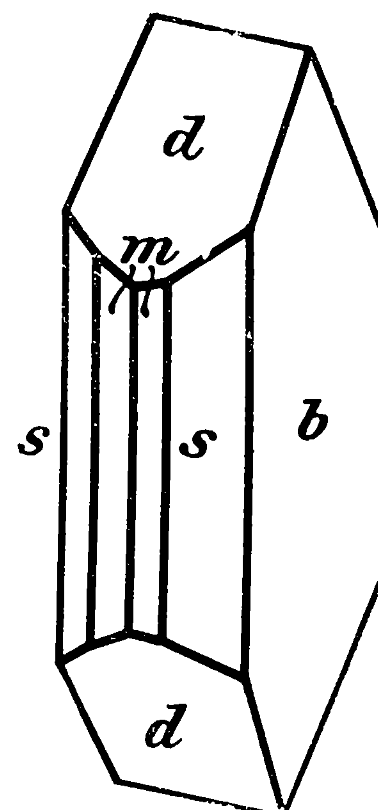
Имеющийся в продаже желатин подвергают гидролизу описанным выше способом [2], раствор выпаривают и обрабатывают для получения сложных эфиров обычных аминокислот. После этерификации последних и экстрагирования их этиловым эфиром остается темная масса кашицеобразной консистенции, которая содержит большие количества соли калия, диаминокислоты, остаток моноаминокислот и упомянутые выше оксиаминокислоты. Эту массу растворяют в воде, насыщают некоторым избытком соляной кислоты, выпаривают на водяной бане и время от времени путем фильтрации отделяют кристаллический осадок соли. Затем к густому коричневому сиропу добавляют равный объем спирта, содержащего некоторое количество дымящей соляной кислоты, выпаривают маточный раствор в вакууме, еще раз обрабатывают осадок спиртом, содержащим соляную кислоту, и снова выпаривают. Для того чтобы по возможности полностью удалить моноаминокислоты, необходимо еще раз подвергнуть осадок этерификации, воздействуя спиртом и дымящей соляпой кислотой, и повторить ту же операцию, т. е. отделение сложного эфира карбонатом калия и щелочью.

Если 1 кг желатина при первой операции дал кроме 260 г солянокислого эфира гликоколла еще 233 г отгоняемого сложного эфира, то при второй операции было получено 6 г солянокислого эфира гликоколла и 68 г отгоняемой смеси сложных эфиров.

---

[1] Z. physiol. Chem., 1902, 35, 223.
[2] Z. physiol. Chem., 1902, 35, 72.

Осадок, содержащий соли, диаминокислоты и часть оксиаминокислот, снова растворяют в воде, насыщают соляной кислотой и путем последовательной фильтрации превращают осаждаемые соли в сироп, который обрабатывают абсолютным спиртом, содержащим соляную кислоту, выпаривают, снова добавляют спирт с некоторым количеством дымящей соляной кислоты и удаляют таким образом неорганические соли, получая, наконец, темный сироп, в котором содержатся аминокислоты в виде хлоргидратов.



Для удаления избытка соляной кислоты снова производят выпаривание, затем встряхивают смесь в холодном растворе с сульфатом серебра до полного удаления хлора, обрабатывают фильтрат сероводородом для осаждения избытка серебра и добавляют к маточному раствору после удаления сероводорода раствор фосфорновольфрамовой кислоты. При этом сначала выпадает кристаллический осадок, а затем аморфная вязкая масса. Поэтому рекомендуется производить осаждение фракционно. Для 1 кг желатина используют 1100 г фосфорновольфрамовой кислоты; осаждение производят четырьмя фракциями, из которых последнее проводится с 200 г фосфорновольфрамовой кислоты с образованием вязкой массы.

Для удаления фосфорновольфрамовой кислоты водный маточный раствор обрабатывают избытком гидроокиси бария и углекислотой; фильтрат подвергают осаждению серной кислотой. Из последнего маточного раствора при выпаривании получают густой светло-коричневый сироп, из которого после многодневного стояния в вакуумном эксикаторе выпадают кристаллы. Следует подчеркнуть, что многократные выпаривания проводятся в большинстве случаев при сильно пониженном давлении, так как при более высокой температуре происходит, хотя и медленное, но заметное разложение аминокислот.

Упомянутые выше кристаллы представляют собой новую оксиаминокислоту. Их освобождают от маточного раствора сначала путем отсасывания влаги фильтровальной бумагой, а затем отжатием между двумя листками бумаги. При дальнейшем выпаривании маточного раствора над серной кислотой образуются новые кристаллы. Из 1 кг желатина получают всего 30 г кристаллического неочищенного продукта. Для очистки последний растворяют примерно в равном количестве теплой воды. При охлаждении, а в большем количестве при стоянии над серной кислотой, выпадают хорошо сформированные бесцветные пластинки.

Приводимыми ниже результатами измерений я обязан Вольфу — ассистенту Института минералогии и петрографии Берлинского университета.

Система кристаллов: ромбическая.

Отношение осей $\breve{a} : \bar{b} : \acute{c} = 0{,}59405 : 1 : 0{,}3579$.

Наблюдаемые формы (см. рисунок): b $= \infty P \breve{\infty}$ (010), $m = \infty P$ (110), S $= \infty P \breve{2}$ (120), d $= P \overline{\infty}$ (101).

Оптическая схема: $\breve{\mathfrak{a}} = \mathfrak{b}$, $\bar{\mathfrak{b}} = \mathfrak{c}$, $\acute{\mathfrak{c}} = \mathfrak{a}$.

Подробное сообщение об этом сделает позже сам Вольф.

Вещество, высушенное в вакуумном эксикаторе при 100°, перестает терять в весе и имеет формулу $C_5H_9O_3N$.

0,1931 г вещества: 0,3234 г CO_2; 0,1219 г H_2O;
0,2573 г вещества: 24,3 см^3 N (15°, 757 мм).
$C_5H_9O_3N$. Вычислено: C 45,80; H 6,86; N 10,69.
Найдено: C 45,68; H 7,01; N 11,02.

Водный раствор сильно вращает плоскость поляризации влево.

1,1002 г вещества в 11,795 г раствора, т. е. 9,328%, удельный вес 1,032, дают вращение плоскости поляризации света натриевого света (кювета в 2 дм) влево на 15,60°.

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -81{,}04.$$

При нагревании в капиллярной трубке соединение буреет и разлагается при 270° с образованием пены. При сильном нагревании вещество в значительной части превращается в летучий продукт, который окрашивает в красный цвет сосновую палочку, смоченную в соляной кислоте, что свидетельствует о присутствии пиррола. Подобную же реакцию получают и с другими оксиаминокислотами, что, как нам кажется, до сих пор никем не отмечалось. У серина и изосерина эта реакция выражена особенно сильно. Уже известно, что так же ведет себя глутаминовая кислота.

Уже упоминалось, что новые оксиаминокислоты исключительно хорошо растворимы в воде и, напротив, значительно хуже в абсолютном спирте. Водный раствор имеет сладкий вкус [3].

У β-аминокислот сладкий вкус выражен слабее; β-аминомасляная кислота почти безвкусна, а у β-амино-изовалериановой кислоты слабый сладкий вкус и она слегка горчит.

Имевшаяся в моем распоряжении единственная γ-аминокислота — γ-аминомасляная — совсем не сладкая.

Аналогично обстоит дело и с оксиаминокислотами: серин (α-амино-β-оксипропионовая кислота) и α-амино-β-оксивалериановая кислота очень сладкие, тогда как изосерин (β-амино-α-оксипропионовая кислота) совершенно лишен сладкого вкуса.

---

[3] У аминокислот вкус в значительной мере зависит от структуры, и, так как иногда он позволяет различить эти порой очень сходные между собой вещества, мне представляется целесообразным кратко изложить мои наблюдения, касающиеся этого свойства. Сладкий вкус имеют все исследованные мной простые α-аминокислоты алифатического ряда (ср. *Sternberg* W. — Chem. Centralblatt, 1899, II, 58). Если говорить о твердых веществах, то, как легко понять, хуже растворимые продукты имеют более слабый сладкий вкус. Известен сладкий вкус гликоколла, аланина, лейцина. Я приведу, кроме того, проверенные мной синтетическую α-аминомасляную кислоту, α-амино-*n*-валериановую кислоту, α-амино-изовалериановую и α-амино-*n*-капроновую кислоту.

α-Пирролидинкарбоновая кислота приближается к алифатическим соединениям — она имеет выраженный сладкий вкус.

По-иному обстоит дело с ароматическими группами. Фениламиноуксусная кислота [C_6H_5—$CH(NH_2)COOH$] и тирозин почти безвкусные, имеют вкус мела. От них отличается фенилаланин [C_6H_5—$CH_2CH(NH_2)COOH$], обладающий сладким вкусом.

У двуосновных аминокислот наблюдается аналогичное различие. Так, глутаминовая кислота имеет слабый кислый вкус, а аспарагиновая — сильно кислая, почти как винная кислота.

Приятный вкус большинства α-аминокислот в какой-то мере связан с их присутствием в белковых веществах; эта связь напоминает о наблюдениях О. Эммерлинга [Emmerling O.— Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 2289] о воздействии различных аминокислот на некоторые плесневые грибы.

Медная соль, которая может быть получена обычным путем, кипячением водного раствора с окисью меди — имеет темно-голубое окрашивание; она хорошо растворима в воде и плохо кристаллизуется.

В спирте она не растворима. Соединение с фенилизоцианатом сравнительно хорошо растворяется в воде. Для его получения к 10%-ному водному раствору добавляют NaOH (по расчету на 1,25 моля), а затем при постоянном встряхивании добавляют по каплям фенилцианат до осаждения дифенилмочевины. Из фильтрата при насыщении с небольшим избытком соляной кислоты выпадают тонкие кристаллические иголочки. Выпариванием маточного раствора при сильно пониженном давлении вызывают вторую кристаллизацию. Для очистки отфильтрованные и отжатые кристаллы растворяют в четырехкратном количестве горячего спирта и снова осаждают, осторожно добавляя этиловый эфир. При этом образуются кристаллы в виде тонких бесцветных листочков, которые срастаются в кустистые структуры и плавятся с разложением при 175°. Состав — $C_{12}H_{14}O_4N_2$.

0,1979 г вещества: 0,4169 г CO_2; 0,1022 г H_2O;
0,1855 г г вещества: 18,0 см^3 N (18°, 753 мм).
Вычислено: C 57,60; H 5,60; N 11,20.
Найдено: C 57,45; H 5,73; N 11,10.

Это соединение образуется, следовательно, из одинакового числа молекул аминокислоты и фенилцианата.

Новая кислота отличается от пирролидинкарбоновой на один атом кислорода, а от ангидрида глутаминовой кислоты — пирролидонкарбоновой кислоты — на два атома водорода. Из этого легко предположить, что она представляет собой оксипирролидинкарбоновую кислоту, и можно было ожидать, что путем восстановления ее можно перевести в пирролидинкарбоновую кислоту, а синтетически ее можно получить также из ангидрида глутаминовой кислоты. Попытка провести последний процесс путем нагревания с иодистым водородом и фосфором не удалась. Более успешным оказалось восстановление самой оксиаминокислоты, при котором образуется α-пирролидинкарбоновая кислота; однако, как показывает описываемый ниже опыт, эта реакция не происходит вполне гладко.

1 г оксиаминокислоты в течение 5 ч нагревали в закрытом сосуде (150°) с 25 г фосфора и 6 мл иодистоводородной кислоты (удельный вес 1,96); полученный бесцветный раствор разбавляли водой и выпаривали до сиропа при пониженном давлении; осадок растворяли в воде и встряхивали с карбонатом серебра до полного осаждения иодистоводородной и фосфорной кислот. Фильтрат, освобожденный от серебра с помощью сероводорода, представлял после выпаривания сиропообразную кислоту, которая хорошо растворима в воде и содержит большое количество иода. Для устранения примесей раствор в 10 мл воды на холоду подвергали встряхиванию с амальгамой натрия, добавляя время от времени серную кислоту; в заключение добавляли избыток серной кислоты и осаждали сульфат натрия спиртом. После отгонки спирта из фильтрата при пониженном давлении удаляли серную кислоту и иодистый водород кратковременным кипячением с окисью свинца; свинец удаляли из фильтрата сероводородом и после отгонки сероводорода кипятили с окисью меди. Поскольку темно-синий раствор был сильно концентрированным, уже на холоду происходило осаждение медной соли в виде темно-синих кристаллических пластинок, которые обладали свойствами рацемической медной соли α-пирролидинкарбоновой кислоты. Для анализа соль еще раз перекристаллизовывали из воды.

0,2186 г высушенной на воздухе соли теряли при 105° 0,0247 г воды.

$C_{10}H_{16}O_4N_2Cu + 2H_2O$. Вычислено: H_2O 10,99.
Найдено: H_2O 11,30.

0,13555 г безводной соли дают: 0,0365 г CuO, 0,2025 CO_2, 0,0738 г H_2O; 0,1939 г вещества: 0,0521 г CuO, 0,2896 г CO_2, 0,1000 г H_2O.

$C_{10}H_{16}O_4N_2Cu$.	Вычислено:	Cu 21,81;	C 41,15;	H 5,48.
	Найдено:	Cu 21,51;	C 40,76;	H 6,05.
		21,46;	40,73;	5,74

Эти величины, достаточные для того, чтобы охарактеризовать соль, однако, отчетливо показывают, что препарат не вполне очищен. Действительно, при описанном выше способе образуется еще одна аминокислота, медная соль которой обнаруживается в маточном растворе и кристаллизуется из него при выпаривании. Более подробное изучение этой соли до сих пор было невозможно из-за малого количества материала; это может быть амнокислота жирного ряда, которая, возможно, образуется при дальше идущем восстановлении из пирролидинкарбоновой кислоты.

Не приходится удивляться тому, что при восстановлении активных оксиаминокислот образуются рацемические пирролидинкарбоновые кислоты, так как при применявшихся высоких температурах концентрированная иодистоводородная кислота обладает рацемизирующим действием.

Во всяком случае результаты описанного опыта позволяют сделать вполне вероятное заключение, что новая аминокислота представляет собой о к с и п и р р о л и д и н - α - к а р б о н о в у ю к и с л о т у. К сожалению, до

сих пор нет наблюдений, которые можно было бы использовать для определения положения гидроксила.

Сразу по обнаружении пирролидинкарбоновой кислоты среди продуктов расщепления белковых веществ у меня возник вопрос, не образуется ли она вторично из других продуктов гидролиза; я и сейчас не исключаю этой возможности, хотя некоторые данные свидетельствуют в пользу отрицательного ответа. Тот же вопрос можно предложить и в случае рассмотренных оксиаминокислот, и я вернусь к нему после того, как удастся полностью раскрыть структуру этих соединений.

В этих экспериментах мне оказывал большую помощь О. Вольф, за что я и приношу ему глубочайшую благодарность.

ОБРАЗОВАНИЕ ПОЛИПЕПТИДОВ ПРИ ГИДРОЛИЗЕ БЕЛКА*

Три дипептида, образование которых при частичном гидролизе фиброина шелка и эластина было описано в двух первых сообщениях[1], являются производными гликоколла, а именно его соединениями с *d*-аланином, *l*-тирозином и *l*-лейцином. Все эти соединения были выделены в форме ангидридов. Поскольку, однако, они соответствовали дипептидам, вопрос о том, который из них содержался в исходном продукте гидролиза, оставался открытым. По косвенным данным можно было с некоторой вероятностью сделать вывод

---

[1] Ber. chew. Ges., 1906, 39, 752, 2315. В появившемся недавно сообщении Ф. А. Левина и У. А. Битти (Biochem. Z., 1907, 4, 299) имеется примечание по поводу того, что один из авторов (Левин) впервые получил кристаллический дипептид аналитическим путем при переваривании желатина трипсином. Поскольку это утверждение, если его оставить без возражений, может явиться предметом исторической ошибки в литературе о белках, я вынужден сделать настоящую поправку. Уже в 1902 г. в своем автореферате доклада на конференции естествоиспытателей в Карлсбаде (Chem.-Ztg., [1902], 26, N 80, S. 939) я указывал на образование дипептида при гидролизе фиброина шелка, так как мне в сотрудничестве с П. Бергелем удалось выделить кристаллический продукт, который оказался, по данным анализа, нафталинсульфопроизводным дипептида, состоящего из гликоколла и аланина. Эти данные были существенно расширены в результате опытов, проведенных мной в сотрудничестве с Э. А. Абдергальденом осенью 1905 г. Нам удалось выделить из продуктов расщепления фиброина шелка в большом количестве ангидрид глицил-*d*-аланин наряду с некоторым количеством ангидрида глицил-*l*-тирозина. Первое сообщение об этих результатах было сделано мной 6 января 1906 г. в докладе Немецкому химическому обществу (Ber. chem. Ges., [1906], 39, 606). Подробное описание опытов было передано мной в редакцию трудов Немецкого химического общества 12 февраля 1906 г. (Ber. chem. Ges., [1906], 39, 752). Ф. А. Левин ссылается лишь на публикацию в J. of experim. Med., 8, 180, которая также относится к 1906 г. 24 января 1906 г. редакцией Z. physiol. Chem. (47, 143) было получено сообщение Ф. А. Левина и Д. Б. Уоллеса, в котором описывалось выделенное при расщеплении желатина кристаллическое вещество, имеющее формулу $C_7H_{19}O_2N$, причем никаких указаний на строение этого вещества в сообщении не содержалось. Из этого можно сделать вывод, что в начале января 1906 г. Ф. А. Левин еще не знал о том, что он имеет дело с ангидридом дипептида. Лишь 7 мая 1906 г., много спустя после появления моего и Абдергальдена подробного сообщения, редакция Ber. chem. Ges. (39, 2060) получила работу Левина и Битти, в которой указывалось, что, поскольку полученный из желатина кристаллический продукт давал при гидролизе пролин и гликоколл, его можно рассматривать как ангидрид глицил-пролина. Из всего изложенного ясно, что притязание Левина на открытие первого кристаллического производного дипептида, получаемого из белка, ни в коей мере не обосновано.

Я, однако, далек от того, чтобы недооценивать значение его наблюдения. Заслуга Левина состоит в том, что он первый указал на возможность образования ангидрида дипептида при расщеплении белка пищеварительными ферментами, так как все более ранние сведения о возникновении лейцинимида при подобных условиях весьма сомнительны. Интерес его открытия возрастает, кроме того, еще и потому, что в этом случае речь идет о производном пролина.— *Э. Фишер.*

в пользу гликоколла и *d*-аланина, т. е. глицил-*d*-аланина, учитывая устойчивость в отношении панкреатического сока. Сейчас мы располагаем неопровержимым доказательством правильности этого мнения, так как нам удалось выделить из первоначальных продуктов гидролиза глицил-*d*-аланин в виде β-нафталинсульфопроизводного и установить структуру последнего путем расщепления на аланин и нафталинсульфоглицин. Применение нафталинсульфопроизводных для решения вопросов структуры полипептидов является новым методом, который представляется нам пригодным для более широкого использования. Этот метод основан на том, что при нагревании с сильно разведенной соляной кислотой происходит разрыв полипептидной цепи, причем прочное соединение нафталинсульфогруппы с аминокислотой сохраняется. В данном случае реакция может быть описана следующим уравнением.



$$C_{10}H_7\text{—}SO_2\text{—}NH\text{—}CH_2\text{—}CO\text{—}NH\text{—}CH(CH_3)\text{—}COOH + H_2O =$$
$$= C_{10}H_7\text{—}SO_2\text{—}NH\text{—}CH_2\text{—}COOH + NH_2\text{—}CH(CH_3)\text{—}COOH.$$

На основании других наблюдений, проводившихся с использованием нафталинсульфопроизводных сложных полипептидов, мы полагаем, что таким образом можно распознавать аминокислоты, находящиеся в начале цепи [2]*.

Новые исследования продуктов расщепления эластина привели к обнаружению новых дипептидов. Один из них удалось выделить, причем он оказался идентичным синтетическому [2] *d*-аланил-*l*-лейцину. Два других дипептида пока получены лишь в виде ангидридов. Один из них, по всей видимости, представляет собой соединение гликоколла с валином, а другой — дает при гидролизе *d*-аланин и пролин.

Среди продуктов расщепления глиадина был найден дипептид глутаминовой кислоты, которая является важным компонентом многих белков. При сравнении с синтетическим препаратом было установлено, что этот дипептид представляет собой *l*-лейцил-*d*-глутаминовую кислоту.

В заключение мы считаем возможным упомянуть здесь еще об одном интересном продукте из фиброина шелка, хотя полная его гомогенность еще не доказана. По результатам определения молекулярного веса и гидролиза мы принимаем его за тетрапептид, состоящий из гликоколла, *d*-аланина и *l*-тирозина. Несмотря на такое простое строение, этот продукт по своему отношению к сульфату аммония и к поваренной соли в присутствии азотной или уксусной кислоты в значительной мере сходен с альбумозами. До сих пор из общих соображений полагали, что осаждаемые сульфатом аммония альбумозы являются по сравнению с неосаждаемыми пептонами высокомолекулярными веществами. Приводимые далее наблюдения показывают, что это мнение справедливо не для всех случаев, так как способность осаждаться сульфатом аммония в значительной степени зависит от природы содержащихся в молекуле аминокислот: в данном случае она обусловлена присутствием

---

[2] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 1766.

l-тирозина. Наш опыт работы с синтетическими полипептидами, содержащими тирозин и, в частности с *l*-лейцил-триглицил-*l*-тирозином, привел нас к такому же выводу.

ЧАСТИЧНЫЙ ГИДРОЛИЗ ФИБРОИНА ШЕЛКА

Как и в предыдущих опытах [3], 500 г фиброина шелка заливали 1500 мл дымящей соляной кислоты (удельный вес 1,19) и время от времени встряхивали до наступления растворения. Полученную жидкость мы умышленно сохраняли при 16° всего 4 дня, так как она до этого несколько дней находилась в термостате. Кратковременность обработки соляной кислотой объяснялась желанием не доводить гидролиз до конца. Мы внесли некоторую модификацию и в дальнейшую обработку гидролизата: эта модификация состояла в осаждении многих продуктов с помощью фосфорновольфрамовой кислоты. С этой целью солянокислый раствор разбавляли водой до 15 л и добавляли к нему концентрированный раствор фосфорновольфрамовой кислоты до прекращения выпадения осадка. Осадок сначала выпадал в виде хлопьев, которые вскоре превращались в тестообразную массу. Последнюю промывали холодной водой при перемешивании. Полагая на основании опыта, что подобный осадок может содержать простые полипептиды и даже аминокислоты, этот тестообразный продукт обрабатывали обычным способом с помощью воды и барита, к отфильтрованной жидкости добавляли избыток серной кислоты и после повторной фильтрации снова осаждали фосфорновольфрамовой кислотой. В заключение весь этот процесс повторяли еще раз. Количество жидкости при осаждении фосфорновольфрамовой кислотой достигало 15—20 л. В конце концов осадок, содержащий фосфорновольфрамовую кислоту, использовался для получения упоминавшегося выше тирозинсодержащего тетрапептида, как это будет описано ниже.

Продукты, не осаждающиеся фосфорновольфрамовой кислотой

Все эти продукты оставались в основном в первом маточном растворе, так что вряд ли есть необходимость подвергать обработке оба последующих маточных раствора. Мы опишем поэтому результат, полученный с первым раствором. Сначала содержащаяся в нем фосфорновольфрамовая кислота осаждалась небольшим избытком барита; затем барит удаляли серной кислотой, а фильтрат встряхивали с избытком окиси меди для удаления большей части соляной кислоты. Из отфильтрованной после этого жидкости осаждали медь с помощью сероводорода; избыток сероводорода удаляли током воздуха, а жидкость упаривали при несколько пониженном давлении на водяной бане с температурой не выше 40°. Из небольшой части концентрированного раствора удаляли соляную кислоту путем встряхивания с избытком окиси серебра, затем количественно осаждали оставшееся в фильтрате

---

[3] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 752, 2315.

серебро с помощью соляной кислоты, а жидкость еще раз выпаривали при пониженном давлении. Осадок представлял собой желтый густой сироп, который давал сильную биуретовую и Миллонову реакции, но не осаждался сульфатом аммония из концентрированного водного раствора.

4 г этого сиропа использовали для получения β-нафталинсульфоглицил-*d*-аланина. Сироп растворяли обычным способом в разбавленной щелочи и обрабатывали эфирным раствором β-нафталинсульфохлорида. При подкислении щелочного раствора выпадал маслянистый осадок, который при медленном охлаждении до 0° постепенно превращался в вязкую массу. Для очистки после удаления маточного раствора эту массу сначала растворяли в разбавленной щелочи, затем путем подкисления снова осаждали при 0°, растирали и заливали большим количеством этилового эфира, причем сравнительно мало вещества переходило в раствор. После растворения осадка в горячей воде и кипячения с небольшим количеством животного угля при охлаждении профильтрованной жидкости постепенно выпадали тонкие иголочки и блестящие листочки. Их количество составляло всего 0,75 г, однако из маточного раствора удавалось получить еще 0,25 г. Точка плавления лежала при 155° (с поправкой). Для анализа продукт высушивали при 100°.

0,1522 г вещества: 0,3026 г CO_2, 0,0729 г H_2O;
0,1607 г вещества, 11,5 куб. см N (18°, 799 мм).
$C_{15}H_{16}O_5N_2S$. Вычислено: C 53,54; H 4,80; N 8,33.
Найдено: C 54,22; H 5,36; N 8,49.

Соответствие величин, относящихся к углероду и водороду, оставляет желать лучшего, однако подобные трудности уже встретились ранее при анализе синтетически полученного β-нафталинсульфопроизводного рацемического глицил-аланина, причем причина так и осталась невыясненной [4]. В остальном сходство нашего продукта с синтетическим β-нафталинсульфоглицил-*d*-аланином [5] оказалась достаточно большим. Решающим является, кроме того, результат гидролиза, при котором образуются, как показывает следующий опыт, большие количества β-нафталинсульфоглицина.

0,4 г вещества в течение 2 ч кипятили с 200 мл 10%-ной соляной кислоты, используя обратный холодильник. При охлаждении после нейтрализации избытка соляной кислоты щелочью выпадал маслянистый быстро затвердевающий осадок, который кристаллизовался из горячей воды в виде вытянутых, срастающихся в кустистые структуры пластинок. Не только по точке плавления —159° (с поправкой) и другим свойствам, но и по содержанию азота этот осадок представлял собой β-нафталинсульфоглицин.

0,1807 г вещества: 7 куб. см N (14°, 769 мм).
$C_{12}C_{11}O_4N$. Вычислено: N 5,28.
Найдено: N 5,22.

В специальном опыте с β-нафталинсульфоглицил-глицином мы убедились, что гидролиз при аналогичных условиях происходит таким же образом.

[4] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1903, 36, 2106.
[5] *Fischer E.*, *Bergell P.*— Ber. chem. Ges., 1903, 36, 2594.

После двухчасового кипячения 1 г с 50 мл 10%-ной соляной кислоты (с использованием обратного холодильника) и последующей нейтрализации соляной кислоты на холоду выпадали кристаллы β-нафталинсульфоглицина (0,75 г), которые после перекристаллизации также плавились с предварительным спеканием при 159° и обладали всеми внешними свойствами описанного выше препарата.

0,1628 г вещества: 7,6 куб. см N (15,5°, 764 мм).
$C_{12}H_{11}O_4NS$. Вычислено: N 5,28.
Найдено: N 5,51.

Как уже упоминалось, для получения β-нафталинсульфоглицил-*d*-аланина использовали лишь небольшую часть продукта, оставшегося в маточном растворе после первого осаждения фосфорновольфрамовой кислотой. Основная масса служила для получения ангидридов дипептида. Для этой цели жидкость после осаждения соляной кислоты окисью меди и последующего удаления меди упаривали до сиропа. Естественно, в последнем содержалось некоторое количество соляной кислоты. Количество сиропа составляло примерно 300 г. Этот неочищенный продукт подвергали этерификации обычным способом, освобождали сложный эфир, воздействуя спиртовым раствором с этилатом натрия, и удаляли эфир моноаминокислоты путем выпаривания при сильно пониженном давлении.

После того как осадок снова растворяли в спирте и оставляли раствор при обычной температуре, происходило постепенное выпадение ангидрида в виде аморфной массы. Осаждение продолжалось несколько недель, и количество твердого продукта достигало примерно 200 г. Из этого продукта нам удалось выделить большое количество ангидрида глицил-*d*-аланина и некоторое количество ангидрида глицил-*l*-тирозина, которые подробно описаны в прежних сообщениях. Из более поздних маточных растворов был выделен продукт, не содержавший тирозина, однако содержавший аланин; судя по анализу, это мог быть ангидрид *d*-аланил-*l*-серина. Он хорошо растворяется в воде и спирте, несколько хуже — в уксусном эфире и плавится с разложением при 225°.

0,1770 г вещества: 0,2971 г CO_2, 0,0987 г H_2O;
0,1212 г вещества: 19,5 куб. см N (16°, 758 мм).
$C_6H_{10}N_2O_3$. Вычислено: C 45,54; H 6,37; N 17,72.
Найдено: C 45,57; H 6,24; N 18,75.

Мы не придаем этому, однако, особого значения, так как чистота продукта не доказана, а полученного количества недостаточно, чтобы с точностью установить присутствие серина.

Продукты, осажденные фосфорновольфрамовой кислотой

Для приводимых ниже опытов использовался осадок, полученный при описанном выше третьем осаждении фосфорновольфрамовой кислотой. Его подвергали обычной обработке баритом, избыток которого удаляли количе-

ственно с помощью серной кислоты, а отфильтрованный раствор упаривали при пониженном давлении на бане, температура которой не превышала 40°. В осадке оставался бледно-желтый, горький на вкус сироп. Он растворялся полностью в горячем метиловом спирте (трех-четырехкратное количество), однако при охлаждении раствор превращался в густую студенистую массу, которая после отсасывания и промывания холодным метиловым спиртом, образовывала бесцветный порошок, плохо растворимый в метиловом спирте. Этот препарат обладал всеми признаками смеси. Часть его хорошо растворялась в воде, другая — плохо, причем при нагревании водного раствора первого компонента выпадало еще некоторое количество плохо растворимого продукта. Подробно изучен лишь растворимый в воде компонент. Его водный раствор слегка опалесцировал, давал сильную пену и осадок при действии сульфата аммония. Он давал резко выраженные биуретовую и Миллонову реакции. Однако и этот компонент вел себя как смесь. Для разделения различных компонентов мы с некоторым успехом применили частичное осаждение спиртом. Первые фракции представляли собой беззольный, совершенно бесцветный, стойкий на воздухе порошок. Последующие фракции имели желтоватый цвет. Все фракции были сходны по элементному составу и давали реакцию Миллона и биуретовую реакцию. Гидролиз показал, однако, что по количеству и виду аминокислот фракции эти существенно различаются. Представляется нецелесообразным приводить здесь все подробности этого кропотливого исследования. Мы ограничимся поэтому описанием результатов, полученных с наиболее очищенным препаратом. Последний был получен как наиболее плохо растворимый компонент при повторном частичном осаждении водного раствора спиртом. Осадок оказался совершенно беззольным. Приводимые ниже данные свидетельствуют о том, что он представляет собой тетрапептид, состоящий из двух молекул гликоколла, одной молекулы аланина и одной молекулы тирозина. Поскольку продукт не кристаллизуется, то его чистоту нельзя гарантировать; не доказывается она и результатами элементного анализа. Для анализа продукт высушивали при 100° в вакууме над пятиокисью фосфора.

0,1725 г вещества: 0,3267 г CO_2, 0,0937 г H_2O;
0,1810 г вещества: 24,4 куб. см N (17°, 763 мм).
Тетрапептид: 2 гликоколла, 1 аланин и 1 тирозин,
$C_{16}H_{22}O_6N_4$. Вычислено: C 52,43; H 6,05; N 15,30.
Найдено: C 51,65; H 6,08; N 15,70.

Как показал опыт с синтетическими производными, снижение точки замерзания водного раствора три- и тетрапептидов позволяет получить вполне реальные величины молекулярного веса; мы использовали этот метод и для рассматриваемого продукта. Различные определения дали величины: 335, 340, 346 и 355. По расчету для тетрапептида состава 2 гликоколла, 1 аланин и 1 тирозин молекулярный вес равен 366,2.

Данный препарат хорошо растворим в воде и совершенно нерастворим в абсолютном спирте. Из холодного водного раствора при добавлении насыщенного раствора сульфата аммония он выпадает в виде густых хлопьев.

При неочищенном препарате осадок иногда имеет вид вязкой полутвердой массы. Танниновый раствор также дает плотный осадок, однако в избытке осаждающего средства осадок снова растворяется. Концентрированный раствор поваренной соли не осаждает вещество из водного раствора. Если же перед этим добавить некоторое количество азотной или уксусной кислоты, происходит сильное помутнение. Синтетический *l*-лейцил-триглицил-*l*-тирозин, получение которого будет описано в последующем сообщении, ведет себя точно так же. Красная кровяная соль и соляная кислота, а также сулема не образуют осадка. Весьма значительный осадок дает слабый раствор азотнокислой закиси ртути, тогда как с неочищенным продуктом и с более поздними фракциями, получаемыми при осаждении спиртом, в последнем случае образуется обильный осадок. Биуретовая и Миллонова реакции очень резко выражены. Если оставить водный раствор продукта с соком поджелудочной железы в термостате, то уже через несколько часов начинается выделение тирозина. Однако и в этом случае, как и во многих других, нам не удалось полностью выделить тирозин.

Приведенные данные представляют определенную ценность, однако их совершенно недостаточно для точного распознавания такого продукта, напоминающего полипептид. Мы использовали поэтому полный и частичный гидролиз.

Полный гидролиз: 2 г кипятили с 15 мл 25%-ной серной кислоты (в течение 18 ч в колбе с обратным холодильником), удаляли избыток серной кислоты, как обычно, с помощью барита, а затем выпаривали фильтрат до кристаллизации тирозина. Выход чистого перекристаллизованного тирозина составил 0,89 г. Отфильтрованный от тирозина маточный раствор выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, а полученный осадок подвергали этерификации обычным способом. При 12-часовом стоянии на льду из спиртового раствора выпадало большое количество хлоргидрата сложного эфира гликоколла. Маточный раствор выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, и осадок повторно этерифицировали. При более длительном стоянии происходила вторая кристаллизация хлоргидрата сложного эфира гликоколла. После еще одной перекристаллизации из горячего спирта с небольшим количеством животного угля общее количество составляло 1,25 г, что соответствовало 0,67 г гликоколла. Спиртовый маточный раствор еще раз выпаривали при пониженном давлении, осадок переводили в спирт и добавляли соответствующее содержанию хлора количество этилата натрия; затем жидкость отфильтровывали от поваренной соли, перегоняли при давлении 12 мм, повышая температуру бани до 100°. При этом оставался лишь небольшой осадок. Хорошо охлажденный уловленный продукт перегонки насыщали с избытком соляной кислотой и выпаривали до сухого состояния для получения аланина. Выход сухого хлоргидрата составил 0,15 г, что соответствует 0,35 г аланина. Оптические измерения солянокислой соли дали $[\alpha]_D^{20°} = +8{,}9°$, что указывает на исключительную чистоту *d*-аланина.

Ниже мы сопоставляли результаты полного гидролиза с теми количествами аминокислот, которые должны были бы выделиться из чистого тетра-

пептида, образованного из двух гликоколлов, одного аланина и одного тирозина.

Вычислено: гликоколл 0,82 г, аланин 0,48 г, тирозин 0,98 г.
Найдено: гликоколл 0,67 г, аланин 0,35 г, тирозин 0,89 г.

Соответствие оставляет желать лучшего: однако это, несомненно, можно отнести за счет неточности количественного определения. Там, где определение более точно — в случае тирозина — отмечается и лучшее соответствие между полученными и вычисленными данными; для аланина наблюдается противоположная ситуация.

Частичный гидролиз : 5 г вещества растворяли в трехкратном количестве соляной кислоты (удельный вес 1,19) и оставляли на 7 дней при 16°. Для разделения продуктов снова использовали метод этерификации. Сначала удаляли соляную кислоту из разбавленного водой гидролизата, используя обычный способ (закись меди), затем после удаления меди производили выпаривание при пониженном давлении, осадок подвергали этерификации, разлагали солянокислые сложные эфиры и удаляли эфиры моноаминокислот. Все эти процедуры были ранее подробно описаны. Если затем спиртовый раствор нелетучих сложных эфиров оставляли стоять, то через несколько дней, сначала в аморфной форме, выпадал осадок дикетопиперазинов. Отделив его от жидкости, снова растворяли в горячем спирте, причем довольно скоро получали кристаллический продукт. Количество его составляло 0,75 г. Он не давал реакции Миллона и имел точку плавления 242° (с поправкой), что соответствует свойствам ангидрида глицин-*d*-аланина.

0,1621 г вещества: 0,2755 г CO_2; 0,0904 г H_2O.
$C_5H_8N_2O_2$. Вычислено: C 46,84; H 6,29.
Найдено: C 46,35; H 6,24.

Довольно значительная разница в количестве углерода свидетельствует о том, что продукт еще недостаточно очищен. Из спиртового маточного раствора ангидрида глицил-*d*-аланина мы выделили второй продукт, который после перекристаллизации из горячей воды с использованием животного угля имел точку плавления 282° (с поправкой); такая точка плавления и другие свойства соответствовали ангидриду глицил-*l*-тирозина.

0,1298 г вещества: 0,2835 г CO_2; 0,0661 г H_2O.
$C_{11}H_{12}N_2O_3$. Вычислено: C 60,00; H 5,49.
Найдено: C 59,57; H 5,70.

Если сопоставить результаты всех этих опытов, то представляется вполне вероятным, что выделенный нами препарат является тетрапептидом, состоящим из гликоколла, аланина и тирозина. Мы не можем гарантировать его абсолютную чистоту; не исключена также возможность, что наш продукт представляет собой смесь изомеров и, наконец, мы не знаем, в какой последовательности аминокислоты соединены в цепь. Мы надеемся, однако, что синтез тетрапептида аналогичного состава, к которому мы сейчас приступили, позволит нам вскоре ответить на все эти вопросы.

ЧАСТИЧНЫЙ ГИДРОЛИЗ ЭЛАСТИНА

Гидролиз серной кислотой

600 г эластина заливали 3000 мл 70%-ной серной кислоты и хранили при 37°, периодически встряхивая. На второй день происходило полное растворение. Затем, продержав раствор еще полтора дня в термостате и еще один день при обычной температуре, коричневатую жидкость разбавляли водой, осаждали большую часть серной кислоты барием, отфильтровывали сульфат бария, тщательно промывали его водой и, наконец, разбавленный до 30 л фильтрат осаждали фосфорновольфрамовой кислотой. Осадок после интенсивного отсасывания жидкости и отжимания прессом представлял собой твердую как камень, легко превращающуюся в порошок массу, которую подвергали разложению баритом. До сих пор нам не удалось выделить из этой сложной смеси отдельные соединения.

С неосаждаемой фосфорновольфрамовой кислотой частью продуктов расщепления нам повезло больше. Для удаления фосфорновольфрамовой кислоты жидкость обрабатывали баритом, а избыток барита удаляли из фильтрата серной кислотой. Когда после этого производили выпаривание жидкости при 12 мм и температуре, не превышающей 40°, оставался светло-желтый сироп в количестве 150 г. Он растворялся в теплом абсолютном спирте, и при последующем охлаждении выпадала аморфная масса, которую удаляли путем фильтрации и из-за ее неприятных свойств не подвергали дальнейшему исследованию. Спиртовый маточный раствор снова выпаривали при пониженном давлении, заливали осадок спиртом и опять выпаривали, чтобы по возможности удалить всю воду. В заключение густую сиропообразную массу в течение примерно 1 ч кипятили с 2 л уксуснокислого эфира. При этом лишь небольшая часть переходила в раствор, в том числе *d*-аланил-*l*-лейцин. При охлаждении этого раствора появлялся сначала хлопьевидный аморфный осадок, причем выпадение этой аморфной массы продолжалось и при испарении жидкости. Однако чем концентрированнее становился маточный раствор, тем больше кристаллического компонента примешивалось к аморфному продукту. После полного выпаривания жидкости полученный осадок сначала переводили в холодный спирт, причем часть аморфного вещества переходила в раствор. Остаток значительно хуже растворялся в спирте и уксуснокислом эфире, чем прежний. Для растворения кристаллических компонентов понадобилось примерно 500 мл кипящего спирта. При выпаривании этого раствора снова выпадали кристаллы, которые выглядели под микроскопом как заостренные листочки. Общий выход составил 2,25 г. Для дальнейшей очистки производили перекристаллизацию из горячего спирта. Конечный продукт обладал всеми свойствами полученного синтетическим путем *d*-аланил-*l*-лейцина. Точка плавления —256° (с поправкой).

0,3315 г вещества растворяли в воде. Общий вес раствора был равен 3,7770 г, $d^{20°} = 1,020$. Раствор вращал натриевый луч (1 дм пробирка) на

1,49° влево. $[\alpha]_D^{20°} = -16,6°$, тогда как для синтетического продукта была найдена величина [6] $[\alpha]_D^{20°} = -17,21°$.

Для анализа продукт высушивали до постоянного веса (110°).

0,1440 г вещества: 0,2806 г CO_2, 0,1180 г H_2O;
0,0915 г вещества: 11,1 куб. см N (20°, 755 мм).
$C_9H_{18}N_2O_3$. Вычислено: C 53,41; H 8,97; N 13,86.
Найдено: C 53,14; H 9,17; N 13,83.

С этими данными согласуются результаты гидролиза.

1 г дипептида в течение 16 ч кипятили в колбе с обратным холодильником, добавив 10 мл 25%-ной серной кислоты; затем серную кислоту количественно удаляли баритом, а фильтрат выпаривали до начала кристаллизации. Были получены три фракции. Первая состояла из чистого лейцина (0,25 г).

0,0802 г вещества: 0,1608 г CO_2; 0,0721 г H_2O.
$C_6H_{13}NO_2$. Вычислено: C 54,92; H 9,99.
Найдено: C 52,68; H 10,06.

Вторая фракция также содержала почти исключительно лейцин (0,30 г). Из третьей фракции было получено 0,32 г *d*-аланина.

0,1654 г вещества: 0,2436 г CO_2; 0,1124 г H_2O.
$C_3H_7NO_2$. Вычислено: C 40,45; H 7,86.
Найдено: C 40,17; H 7,60.

Гидролиз соляной кислотой

500 г тонко измельченного эластина заливали 1,5 л дымящей соляной кислоты (удельный вес 1,19) и хранили при 36°, часто встряхивая. Уже на второй день начиналось растворение. Через 4 дня полученный раствор выливали в 13 л холодной воды, осаждали большую часть соляной кислоты добавлением закиси меди, освобождали фильтрат от меди с помощью сероводорода и выпаривали маточный раствор при давлении 15—20 мм на водяной бане, температура которой не превышала 40°, доведя его до консистенции сиропа; последний 2—3 раза промывали спиртом и снова выпаривали при пониженном давлении, чтобы по возможности полностью удалить воду. Полученный таким образом сироп имел бледно-желтый цвет. Этерификацию производили с помощью трехкратного количества этилового спирта, повторяя эту процедуру после каждого выпаривания спирта при пониженном давлении. В заключение мы растворяли смесь хлоргидратов в абсолютном этиловом спирте, добавляли алкоголят натрия в количестве, соответствующем количеству хлора, и выпавшую NaCl удаляли центрифугированием. Маточный раствор еще раз выпаривали при давлении 10—12 мм, а затем повышали температуру бани до 70°, причем перегонялось небольшое количество

[6] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 1767.

сложных эфиров моноаминокислот. Для полного удаления остатков последних массу обрабатывали этиловым эфиром при интенсивном встряхивании, осадок растворяли в пятикратном количестве абсолютного спирта и отфильтрованный раствор хранили при комнатной температуре. Уже на второй день начиналось выпадение ангидрида в виде объемной аморфной массы. Это осаждение продолжалось неделями; фильтруя осаждающуюся массу на нутче, меняя фильтр каждые 2—3 дня, достигали частичного разделения продуктов.

Первые фракции состояли главным образом из ранее выделенного ангидрида *l*-лейцил-глицина. Как следует из приведенного ранее описания, очистка этого продукта требует больших усилий, так как аморфная студенистая масса прочно удерживает маточный раствор и NaCl. Дальнейшие фракции осадка, постепенно выпадающего из спиртового раствора, не так сильно набухают и сильнее крошатся. Эти фракции используются для получения ангидрида *l*-лейцил-*d*-аланина. Для этой цели их сначала растворяют в горячей воде, кипятят с животным углем, а затем охлаждают, причем образуется осадок. Растворение в горячей воде повторяют 3—4 раза с последующим осаждением. Продукт при этом еще не отчетливо кристаллизуется, однако под микроскопом он имеет вид войлочной массы, которая, по-видимому, состоит из исключительно тонких иголочек. В заключение проводят осаждение из горячего уксуснокислого эфира. Такая тщательная очистка сопряжена с большими потерями, так что в конце концов из 20 г неочищенного продукта было получено всего 1,7 г чистого вещества. Для анализа продукт высушивали при 100°.

0,1165 г вещества: 0,2492 г CO_2, 0,0900 г H_2O;
0,1107 г вещества: 14,1 куб. см N (16°, 778 мм).
$C_9H_{16}N_2O_2$. Вычислено: C 58,63; H 8,75; N 15,25.
Найдено: C 58,33; H 8,64: N 15,24.

Полученный препарат плавился при 248° (с поправкой). Для определения удельного вращения использовали раствор в обезвоженной ледяной уксусной кислоте.

0,1511 г вещества растворяли в ледяной уксусной кислоте. Общий вес раствора 4,2122 г. Вращение (в 1 дм пробирке при 20°) натриевого луча влево — 0,93°. Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = -25,9°$.

О том, что это вещество состоит из лейцина и аланина, свидетельствует результат гидролиза, который проводили обычным способом путем длительного (в течение нескольких часов) кипячения с концентрированной соляной кислотой. Аминокислоты превращались при этом в солянокислые сложные эфиры; свободные эфиры получали, воздействуя спиртовым раствором этилата натрия; спиртовый раствор подвергали фракционной перегонке. Из первой фракции удавалось выделить *d*-аланин, а из более поздних фракций *l*-лейцин. Солянокислый аланин имеет удельное вращение +9,4°. *l*-Лейцин идентифицировали с помощью соединения меди.

Приведенные выше признаки — точка плавления, удельное вращение и гидролиз — в значительной степени согласуются со свойствами синтети-

чески полученного ангидрида *l*-лейцил-*d*-аланина [7]. Тот факт, что последний имеет более высокое удельное вращение (—29,2°), не является удивительным, так как во всех других случаях ангидриды дипептидов, полученные путем гидролиза кислотами, обладали несколько меньшей оптической активностью по сравнению с продуктами, полученными искусственным путем. По-видимому, во время гидролиза происходит некоторая рацемизация.

Особого внимания заслуживает слабо выраженная склонность ангидридов, полученных из эластина, к кристаллизации, так как известно, что соответствующий искусственный продукт легко кристаллизуется и плохо растворяется в воде. Возможно, что препарат, полученный из эластина, имеет какую-то прочно связанную с ним примесь, которая и обусловливает это отклонение. Есть основание думать, что рассматриваемые ангидриды имеют изомерные формы, на что уже было указано ранее из чисто теоретических соображений [8]. Мы отмечали, что продукт, полученный из эластина, после многократного выпаривания водного раствора, становится хуже растворимым и приобретает более выраженную склонность к кристаллизации. Добиться подобного изменения легче путем кипячения продукта с хинолином или применив сублимацию. В последнем случае, однако, теряется значительная часть вещества; сублимированная же часть образует длинные иглы, обладающие точкой плавления, присущей синтетическому продукту. Мы не располагали достаточными запасами, чтобы таким неэкономным способом получить большие количества кристаллизующегося продукта. Несмотря на это, приведенные наблюдения могут служить основанием для утверждения, что данный продукт, полученный из эластина, представляет собой ангидрид *l*-лейцил-*d*-аланина. Так как при гидролизе под действием серной кислоты удалось выделить *d*-аланил-*l*-лейцин, проще всего признать, что описанный ангидрид образуется из этого дипептида. Мы считаем, однако, необходимым упомянуть о том, что аналогичный ангидрид мог возникнуть и из изомерного дипептида — *l*-лейцил-*d*-аланина; не исключена возможность того, что при гидролизе эластина одновременно образуются оба эти дипептида.

Из приведенного выше описания ангидрида *d*-аланил-*l*-лейцина следует, что он составляет лишь весьма незначительную часть продукта расщепления эластина и даже самого соответствующего ангидрида. Значительно большую долю составляет аморфная масса, которая постепенно осаждается при стоянии из растворов в уксусном этиле, ацетоне и спирте. Как уже упоминалось, нам удалось получить из этой аморфной массы еще два продукта, правда, лишь один из них был выделен в кристаллическом виде.

Для этой цели мы подвергли 250 г эластина описанной выше обработке, и полученный продукт растворяли в спирте. При длительном стоянии из раствора выпадала аморфная масса ангидрида, которую после отжатия и промывания холодным спиртом и эфиром получили в виде бесцветного аморфного порошка (25 г). Этот порошок представляет собой смесь продуктов, которые различались растворимостью в холодном спирте. Для полу-

---

[7] *Fischer E.*— 1906, **39**, 2917.
[8] Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 530.

чения хорошо растворимого компонента мы переводили неочищенный продукт в холодный абсолютный спирт, взяв последний в пятикратном количестве. Полученный затем фильтрат выпаривали. Растворение в спирту и выпаривание повторяли еще раз, получив таким образом фракцию хуже растворимого продукта, который удаляли фильтрованием. После отгонки спирта образовывался, наконец, бесцветный осадок в виде порошка, который растворяли в горячем уксуснокислом эфире. При охлаждении вещество выпадало в виде прозрачной студенистой массы, которая после высушивания превращалась в бесцветный рыхлый порошок. Для анализа высушивали при 100° до постоянного веса.

0,1832 г вещества: 0,3483 г CO_2, 0,1197 г H_2O;
0,1577 г вещества: 21,1 куб. см N (17°, 744 мм).
Найдено: C 51,85; H 7,31; N 15,23.

Эти величины довольно прилично согласуются с формулой $C_8H_{14}O_3N_2$.

Вычислено: C 51,61; H 7,58; N 15,06.

Так как это вещество не образует медной соли, а при гидролизе путем 16-часового кипячения с 25%-ной серной кислотой дает пролин и аланин, то, воспользовавшись результатом анализа, его можно признать *ангидридом аланил-пролина*, содержащим кристаллизационную воду: $C_8H_{12}O_2N_2 + H_2O$. Поскольку нам не удалось точно доказать присутствие кристаллизационной воды и мы продолжаем сомневаться в абсолютной чистоте этого вещества, здесь мы ограничимся лишь упоминанием о ее существовании. Решающие сведения об истинном составе данного вещества мы надеемся получить путем синтеза аланил-пролина и его ангидрида.

Несколько более определенно можно высказаться о втором продукте, который хуже растворим в холодном спирте. При кипячении этого неочищенного продукта с уксуснокислым эфиром он переходит в раствор, а при охлаждении фильтрата выпадает в виде аморфной бесцветной набухшей массы. И в этом случае все попытки получить из раствора кристаллы оказались напрасными. Вместе с тем при быстром нагревании малых количеств вещества это вещество без больших потерь перегоняется. Продукт перегонки затем полностью кристаллизуется; эта кристаллическая масса плавится при быстром нагревании между 248 и 252,5° (с поправкой). К нашему удивлению, при растворении этой кристаллической массы и последующем осаждении из уксуснокислого эфира или других растворителей снова получалась та же аморфная набухшая масса, которая возникала при первоначальном осаждении из уксуснокислого эфира. Это явление было для нас совершенно новым; мы до сих пор наблюдали его лишь у ангидридов дипептидов. Из литературы нам не удалось выяснить, известны ли подобные случаи в органической химии. Было бы весьма желательно получить соответствующие сведения от коллег, которые наблюдали нечто подобное. Мы не можем сказать, обусловлено ли это явление незначительными примесями, или в данном случае имеются легко превращающиеся друг в друга изомеры, один из

которых отличается особой стабильностью при нагревании. Однако легко себе представить, насколько подобное обстоятельство затрудняет экспериментальную работу.

Для анализа мы использовали аморфный препарат, так как продукт перегонки, насколько можно судить по светло-коричневой окраске, содержит больше примесей.

0,1203 г вещества: 0,2365 г CO_2, 0,0805 г H_2O;
0,1512 г вещества: 23,5 куб. см N (18°, 760 мм)
Найдено: C 53,61; H 7,49; N 17,99.

Эти величины очень хорошо согласуются с соответствующими величинами для ангидрида глицил-валина.

$C_7H_{12}N_2O_2$. Вычислено: C 53,81; H 7,75; N 17,94.

Такому предположению соответствует и приведенная выше точка плавления, так как полученный синтетическим путем рацемический ангидрид глицил-валина плавится при 252° (с поправкой).

Для гидролиза нам удалось использовать всего 1 г препарата. Получено было 0,75 г хлоргидрата сложного эфира гликоколла (температура плавления 144°, с поправкой); из этого количества примерно $^3/_4$ приходится на ангидрид глицил-валина. Далее была выделена аминокислота, обладавшая выраженным сходством с валином; аланин и лейцин обнаружены не были. К сожалению, имевшегося в нашем распоряжении продукта не хватало для полной очистки валина.

За это время Г. Шайблеру из нашего института удалось синтетическим путем получить активный ангидрид глицил-валина[9]. Последний оказался во всех отношениях и особенно по своеобразному характеру процесса кристаллизации сходным с выделенным нами продуктом из эластина. Только точка плавления была у синтетического препарата примерно на 10° выше, что, однако, при таких высоких температурах не имеет большого значения и может быть обусловлено незначительными примесями, присутствующими в продукте из эластина. Во всяком случае идентичность обоих препаратов весьма вероятна. Приведенные наблюдения еще раз показывают, что в данной области исследований часто невозможно получить однозначные результаты без помощи синтеза.

Мы не можем не воспользоваться случаем и упомянем о том, что многие наши коллеги надеются определить структуру полипептидов при значительно меньших усилиях, путем простого расщепления белка. В качестве примера можно привести сообщение Ф. А. Левена и У. А. Битти[10]. Они назвали «лизин-глицилпептидом» продукт, о котором не сказано ничего, кроме того, что он не кристаллизуется и что при нагревании с концентрированной соляной кислотой до 125° дает гликоколл и лизин. Количественные соотношения обеих аминокислот не приводятся, и по-видимому, никаких попыток обнару-

---

[9] *Fischer E.*, *Scheibler H.*— Ann., 1908, 363, 136.
[10] Biochem. Z., 1907. 4, 303.

жения других аминокислот не предпринималось. В качестве свидетельства присутствия гликоколла представлены результаты анализа пикрата. Не приняты во внимание данные других исследователей о том, что в яичном альбумине либо вообще нет гликоколла, либо он присутствует в виде следов, а между тем этих незначительных данных было бы достаточно, чтобы поставить под сомнение образование «лизин-глицила», который многократно будет фигурировать в физиолого-химической литературе будущего. В конце своего сообщения его авторы, в оправдание фрагментарности своих наблюдений, отмечают, что полученные Э. Фишером и У. Судзуки полипептиды диаминокислот тоже не кристаллизуются. Вопреки этому, нам хотелось бы подчеркнуть, что синтетические продукты все были охарактеризованы путем анализа пикратов или хлоргидратов сложных эфиров и что уже сам характер синтеза мог быть отправным для определения их состава.

l-ЛЕЙЦИЛ-*d*-ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА ИЗ ГЛИАДИНА

Смесь из 500 г глиадина и 2500 куб. см 70%-ной серной кислоты оставляли сначала на 16 ч при обычной температуре, часто встряхивая, а затем на 3 дня в термостате. Полного растворения не наступало, что, по-видимому, объясняется использованием недостаточно чистого глиадина. Обработку сернокислого раствора и разделение продуктов гидролиза с помощью фосфорновольфрамовой кислоты производили точно так же, как при гидролизе эластина. Для выделения лейцил-глутаминовой кислоты служил маточный раствор после осаждения фосфорно-вольфрамовой кислотой. После удаления избытка фосфорновольфрамовой кислоты баритом, а затем избытка барита серной кислотой производили выпаривание водного раствора при 10—15 мм; оставался коричневый сироп в количестве примерно 200 г. Сироп этот полностью растворялся в метиловом спирте. После добавления этилового спирта выпадала сначала белая аморфная, а затем коричневатая сиропообразная масса, причем часть продукта оставалась в спиртовом растворе. Лейцил-глутаминовая кислота обнаруживалась во всех трех фракциях, однако главным образом в средней. Для выделения кислоты мы воспользовались сначала низкой растворимостью ее серебряной соли. Растворенный в воде продукт нейтрализовали аммиаком и осаждали избытком нитрата серебра. Аморфный осадок был сначала белым, но затем быстро темнел. Его отфильтровывали, снова заливали холодной водой при перемешивании и еще раз отфильтровывали; операцию повторяли несколько раз, чтобы по возможности полностью удалить маточный раствор. Осадок суспендировали в воде и обрабатывали сероводородом; фильтрат снова выпаривали при пониженном давлении. Поскольку бледно-желтый сироп не проявлял тенденции к кристаллизации, его снова растворяли в воде и добавляли к раствору примерно $^1/_3$ объема этилового спирта. После тщательного растирания снова выпадал бесцветный аморфный осадок. Его отжимали, растворяли в небольшом количестве воды, кипятили с животным углем и добавляли к фильтрату спирт до легкого помутнения. После того как в раствор вносили несколько кристалликов синтетической *l*-лейцил-*d*-глутаминовой кислоты, быстро наступала интен-

сивная кристаллизация. Общий выход неочищенного дипептида составлял 5,5 г. Для очистки его растворяли в горячей воде, добавляли спирт и стимулировали кристаллизацию растиранием. Выход чистого дипептида достигал 4,5 г, что примерно составляет 2,5% той части продуктов расщепления, которая не осаждалась фосфорновольфрамовой кислотой. Для анализа продукт высушивали в вакууме при 105°.

0,1413 г вещества: 0,2628 г CO_2, 0,1010 г H_2O;
0,2028 г вещества: 15,30 куб. см 1/10 н. H_2SO_4 (Кьельдаль).
$C_{11}H_{20}N_2O_5$. Вычислено: C 50,75; H 7,75; N 10,77.
Найдено: C 50,72; H 8,00; N 10,57.

0,2811 г вещества растворяли в нормальной соляной кислоте. Общий вес раствора 3,7002 г, $d = 1{,}032$. Вращение 0,80° вправо (1 дм кювета, натриевый свет). Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = +10{,}20°$. Эта величина точно соответствует оптическому вращению синтетического продукта, то же самое можно сказать и о точке плавления: полученный препарат плавился с разложением примерно при 232° (с поправкой), т. е. аналогично синтетическому продукту. Никаких различий не было отмечено и в растворимости и в форме кристаллов.

В заключение был произведен гидролиз препарата из глиадина путем 12-часового кипячения с 25%-ной серной кислотой. Был получен свободный лейцин. В 20%-ной соляной кислоте он имел $[\alpha]_D^{20°} = +14{,}5°$, т. е. представлял собой *l*-лейцин. Для анализа использовали медную соль.

0,1870 г вещества: 0,0451 г CuO.
$(C_6H_{12}NO_2)Cu$. Вычислено: Cu 19,60.
Найдено: Cu 19,27.

Выход лейцина был почти количественным. Глутаминовую кислоту удалось выделить из маточного раствора в виде солянокислой соли. И здесь выход превышал 90% теоретического.

О других продуктах расщепления глиадина мы надеемся сообщить позже.

Чтобы получить представление о течении процесса гидролиза белка под влиянием сильных кислот, мы поставили аналогичные опыты с некоторыми полипептидами; нам хочется их здесь кратко привести. Они касаются взаимодействия диглицил-глицина и пентаглицил-глицина с дымящей соляной кислотой. В течение нескольких дней оба продукта подвергали расщеплению с образованием больших количеств гликоколла и глицилглицина. Чтобы выяснить, образуется ли из гексапептида в качестве промежуточного продукта трипептид, необходимо провести дополнительные исследования.

ГИДРОЛИЗ ДИГЛИЦИЛ-ГЛИЦИНА

Раствор, приготовленный из 1,75 г диглицил-глицина в 16 мл соляной кислоты (удельный вес 1,19), оставляли на 2,5 дня при 25°, а затем помещали в эксикатор над известью и серной кислотой, где он упаривался до сиропа. Для выделения образовавшегося дипептида использовали слабую

растворимость его хлоргидрата в соляной кислоте. Поэтому сироп растворяли в небольшом количестве соляной кислоты, а затем насыщали жидкость при 0° дымящей соляной кислотой; после охлаждения в смеси льда с солью в течение нескольких часов отжимали хлоргидрат, выпавший в виде густой массы кристаллов. Промытый небольшим количеством охлажденной соляной кислоты продукт растворяли для очистки в небольшом количестве теплой соляной кислоты и подвергали кристаллизации сильным охлаждением и пропусканием газообразного хлористого водорода. Полученный препарат не только по внешним свойствам, но и по содержанию хлора, соответствовал солянокислому глицилглицину.

На 0,2084 г вещества требовалось 12,5 куб. см 1/10 н. $AgNO_3$.
$C_4H_9N_2O_3Cl$. Вычислено: Cl 21,05.
Найдено: Cl 21,26.

Количество чистой соли составило 1,35 г, или 86% теоретического выхода.

Для обнаружения гликоколла фильтрат солянокислого глицилглицина выпаривали в вакууме, затем обычным способом подвергали этерификации, воздействуя спиртом и соляной кислотой, и получали кристаллы хлоргидрата сложного эфира гликоколла. Его выход составлял 0,95 г, или 67% теоретического. Судя по точке плавления и другим свойствам, препарат представлял собой солянокислый сложный эфир гликоколла.

ГИДРОЛИЗ ПЕНТАГЛИЦИЛ-ГЛИЦИНА

Раствор из 2 г гексапептида в 7 куб. см соляной кислоты (удельный вес 1,19) оставляли при 16°; примерно через 12 ч начинала выпадать кристаллическая соль. Через 24 ч брали пробу продукта для анализа, который выявлял содержание хлора, равное 17,6%; среднее между содержанием хлора в солянокислом глицилглицине (21,05%) и солянокислом диглицил-глицине (15,72%). Через 4 дня гидролиз заканчивали. Для выделения гликоколла и глицилглицина использовали другой метод. После разбавления водой большую часть соляной кислоты удаляли закисью меди; медь удаляли из фильтрата с помощью сероводорода и затем выпаривали фильтрат при пониженном давлении до консистенции сиропа. Осадок подвергали этерификации обычным способом, воздействуя спиртом и соляной кислотой. Сложный эфир получали в свободном виде из спиртового раствора с помощью этилата натрия, отгоняя сложный эфир гликоколла и превращая глицилглициновый эфир в ангидрид глицина. Несмотря на потери, выход глицинового ангидрида составил 0,85 г.

СИНТЕЗ СЕРИНА, *l*-ГЛЮКОЗАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ДРУГИХ ОКСИАМИНОКИСЛОТ*

Несмотря на то что еще в 1865 г. Крамер [1] среди продуктов расщепления шелкового клея обнаружил серин — первую и самую простую оксиаминокислоту алифатического ряда, представлявшую большой интерес как в химическом, так и в физиологическом отношении, его изучение до сих пор было настолько фрагментарным, что и сейчас еще не все сомнения рассеялись относительно его структуры. Хотя известно, на основании наблюдавшихся самим Крамером превращений в глицериновую кислоту, что речь идет об аминомолочной кислоте, однако положение аминогруппы оставалось неопределенным. В некоторых руководствах серин называют α-амино-β-оксипропионовой кислотой; единственным основанием, которое можно выдвинуть в пользу такого представления, является отличие серина от так называемого изосерина.

Последний был получен сначала Меликовым [2*] из эфира α-хлормолочной кислоты [2], позже Эрленмейером [3] из β-хлормолочной кислоты, а обоими этими исследователями [4] — из глицидной кислоты, которая образуется в качестве промежуточного продукта при превращениях хлормолочной кислоты. Хотя оба автора склонялись к мнению о том, что у изосерина аминогруппа находится в β-положении, прямых доказательств этому не существует. Предположение Меликова, что добавление аммиака к глицидной кислоте дает такой же результат, как и добавление соляной кислоты, можно рассматривать лишь как правдоподобную гипотезу.

Наконец, не исключалась также возможность, что серин, будучи производным какого-то белкового вещества, представляет собой оптически активную форму рацемического изосерина. Хотя Бауман [5] не наблюдал у серина способности вращать плоскость поляризации, о других аминокислотах, например об аланине [6], было известно, что оптическая активность может быть иногда очень слабой, чем и объясняется наблюдение Баумана.

Все эти сомнения привели к тому, что мы сочли весьма желательным еще раз исследовать обе оксиаминокислоты. Для выяснения вопроса об их структуре был избран синтетический путь; нам удалось воздействием аммиака и синильной кислоты на гликольальдегид получить продукт, который ока-

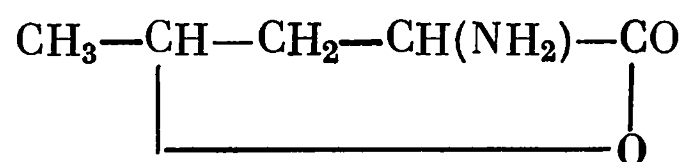
---

[1] J. prakt. Chem., 96, 76.
[2] Ber. chem. Ges., 1879, **12**, 2227.
[3] Ber. chem. Ges., 1880, **13**, 1077.
[4] Ber. chem. Ges., 1880, **13**, 958, 1260.
[5] Ber. chem. Ges., 1882, **15**, 1735.
[6] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1899, **32**, 2453.

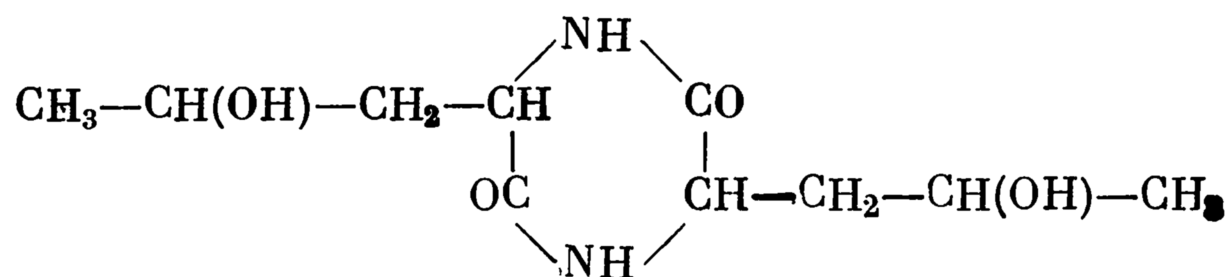
зался идентичным серину из шелкового клея. Уже из этого синтеза с большой долей вероятности для серина следовала структурная формула $CH_2(OH)-CH(NH_2)-COOH$ (α-амино-β-оксипропионовая кислота); эта формула была признана несомненной после того, как было показано, что при восстановлении этого соединения иодистым водородом образуется обычный аланин.

Тот факт, что изосерин при аналогичных условиях превращается в β-аминопропионовую кислоту, может служить убедительным доказательством справедливости предложенной до этого следующей структурной формулы: $CH_2(NH_2)-CH(OH)-CO_2H$. Описанный синтез серина является, насколько нам известно, первым применением общего метода Штрекера для синтеза α-аминокислот на основе оксиальдегидов алифатического ряда. Возможность использования этой реакции и для β-оксиальдегида вытекает из поведения альдоля, на основе которого мы получили α-амино-γ-оксивалериановую кислоту $CH_3-CH(OH)-CH_2-CH(NH_2)-COOH$.

Подобно обычным γ-оксикислотам, она легко переходит в ангидрид, который существует в виде лактона



Последний обладает удивительной способностью к полимеризации; уже при обычной температуре он превращается в твердое вещество, которое имеет ту же эмпирическую формулу, но удвоенный молекулярный вес которого, как мы полагаем, позволяет представить его в виде диаципиперазина



Наконец, нам удалось применить этот метод для некоторых сахаров, воспользовавшись в качестве исходного материала соединениями аммиака, описанными Лобри де Брюином и ван Леентом [7]. Так, из галактозы была получена аминокислота $CH_2(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(NH_2)-CO_2H$, которую мы рассматриваем как производное галагептозы и потому называем галагептозаминокислотой.

Еще более интересным оказался результат экспериментов с *l*-арабинозой, так как полученная из нее аминокислота $CH_2(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(NH_2)-CO_2H$ оказалась [8] оптическим антиподом так называемой хитаминовой кислоты, которую получил Леддерхозе путем окисления глюкозамина бромом. Это наблюдение привело к решению вопроса о строении

[7] Recueil trav. chim. Pays-Bas, 14, 140, 145.
[8] *Fischer E.*, *Tiemann*.— Ber. chem. Ges., 1894, 27, 142.

глюкозамина. Конфигурация аминокислоты, возникшей из *l*-арабинозы, в которой аминогруппа, естественно, занимает α-положение, определяется самим синтезом, иными словами, кислота соответствует либо *l*-глюконовой, либо *l*-манноновой кислоте, и, стало быть, глюкозамин является аналогом *d*-глюкозы или *d*-маннозы.

Этот факт требует пересмотра номенклатуры. Тиман и один из нас назвали кислоту, образовавшуюся из глюкозамина, хитаминовой, так как на основании превращений, которые она претерпевает под действием азотной кислоты, считали необходимым приписать ей конфигурацию, отличную от конфигурации виноградного сахара или маннозы. На этом основании уже другие авторы переименовали глюкозамин в хитозамин. Это оказалось излишним; старое, введенное Леддерхозе название «глюкозамин» заслуживает реабилитации, и мы избрали для соответствующей кислоты название «глюкозаминовая». Само собой разумеется, следует различать *d*- и *l*-формы, и мы применяем для обозначения синтетического продукта, полученного из *l*-арабинозы, термин *l*-глюкозаминовая кислота.

К сожалению, Лобри де Брюин назвал глюкозамином вещество, которое образуется из *d*-глюкозы и аммиака с отщеплением воды и которое, несомненно, имеет иное строение, чем глюкозамин Леддерхозе и полученный синтетическим путем Э. Фишером изоглюкозамин или акрозамин. Эту трудность можно обойти, если сохранить совершенно правильно предложенное Лобри де Брюином обозначение «глюкозамин» и ввести аналогичные названия для всех соответствующих соединений сахара с аммиаком.

Вещества, которые описывались ранее под названиями: хитоза, хитоновая кислота и хитаровая кислота, отличаются от глюкозамина и глюкозаминовой кислоты, из которых они могут возникать под действием азотной кислоты, значительно больше, чем это полагали прежде. Их образование является, очевидно, аномальным процессом, который еще подлежит выяснению, и нет никаких оснований изменять перечисленные названия, напоминающие о происхождении этих веществ из хитина.

Само собой разумеется, что искусственное получение глюкозаминовой кислоты заставило продолжить синтез до образования глюкозамина. Нам удалось это осуществить следующим образом: при обработке глюкозаминовой кислоты спиртом и соляной кислотой возникали продукты, которые мы еще не подвергали анализу, но принимали за лактоны, и которые, подобно обычным лактонам, поддавались восстановлению амальгамой натрия: восстанавливалась сахарная группа. Мы исследовали этот процесс более подробно в случае *d*-глюкозаминовой кислоты и убедились в том, что при этом образуется обычный *d*-глюкозамин. Для завершения синтеза последнего остается лишь перевести *d*-арабинозу в *d*-глюкозаминовую кислоту, воздействуя аммиаком и синильной кислотой. Хотя в возможности такого опыта не приходится сомневаться, все же его следует осуществить и затем описать синтез столь интересного с физиологической точки зрения соединения, как *d*-глюкозамин, в специальном сообщении.

Синтез серина

Как известно, гликольальдегид, впервые полученный из бромацетальдегида [9], удобнее получать из диоксималеиновой кислоты по методу Фентона [10]. Для нашей цели нет необходимости в выделении чистого альдегида, нужен лишь спиртовый раствор. Мы поступали поэтому следующим образом: 40 г диоксималеиновой кислоты нагревали по Фентону с 100 мл воды в течение получаса до 60—70°; после прекращения выделения углекислоты раствор выпаривали в условиях сильно пониженного давления при 40°, добавляли к нему абсолютный спирт и снова выпаривали, чтобы по возможности удалить воду. Оставшийся гликольальдегид растворяли в 40 мл спирта, оставляли стоять два дня, добавляли по расчету спиртовый раствор аммиака (33 мл насыщенного при 0°), снова оставляли стоять на один день, добавляли расчетное количество синильной кислоты (9 мл безводной кислоты). Раствор, который был до этого бледно-желтым, становился постепенно красно-коричневым. Через 24 ч добавляли равный объем соляной кислоты (удельный вес 1,19) и еще через 24 ч насыщали жидкость дымящей соляной кислотой, охлаждая на льду. При этом значительно увеличивается количество уже образовавшегося осадка хлористого аммония. Последний отфильтровывают, а солянокислый маточный раствор выпаривают при сильно пониженном давлении до консистенции сиропа. Для удаления аммиака и хлора из осадка его растворяют в 3/4 л воды и кипятят в течение 4—5 ч с избытком обычной окиси свинца до тех пор, пока в пробе раствора не останутся лишь следы хлора. При кипячении, особенно в конце, появляется своеобразный запах, напоминающий запах мясного экстракта; это позволяет предположить, что часть серина подвергается разложению. Однако до сих пор мы не нашли другого способа для его получения. Отфильтрованную жидкость осаждают сероводородом, маточный раствор выпаривают при пониженном давлении и осаждают абсолютным спиртом. При этом серин выпадает в виде бледно-коричневой кристаллической массы. Выход продукта составил в различных опытах примерно 2 г, что соответствует 9% теоретического.

Мы не будем здесь уточнять, обусловлены ли большие потери плохо проведенным синтезом или частично несовершенством метода выделения.

Неочищенный продукт растворяют в 5—6 мл горячей воды, кипятят с небольшим количеством животного угля до обесцвечивания и подвергают фильтрат повторному осаждению абсолютным спиртом. При этом получают примерно 1,5 г бесцветного препарата. Для полной очистки проводят перекристаллизацию из 3—4 частей кипящей воды. Для анализа продукт высушивают в вакууме над серной кислотой.

0,1984 г вещества: 0,2483 г CO_2, 0,1198 г H_2O;
0,1812 г вещества: 20,2 г N (16°, 770 мм).
$C_3H_7O_3N$. Вычислено: C 34,26; H 6,73; N 13,32.
Найдено: C 34,13; H 6,77; N 13,18.

[9] *Fischer E., Landsteiner.*— Ber. chem. Ges., 1892, 25, 2552.
[10] J. Chem. Soc., 75, 575.

При быстром нагревании в капиллярной трубке препарат буреет при температуре 225° и плавится с образованием газа при 240° (с поправкой 246°). Точно так же ведет себя природный серин, который был получен из шелкового клея Скита. Растворимость синтетического продукта в воде при 20° оказалась 1 : 23,1; при этом раствор получали путем пятичасового встряхивания тонко измельченного вещества с водой в термостате. Для природного серина Крамер приводит растворимость 1 : 24,2. У того и другого препаратов сладкий вкус, тогда как изосерин безвкусный. Синтетический и природный серин неразличимы и по виду кристаллов. Из водного раствора выпадают кристаллы в виде очень тонких пластинок неправильной формы, которые в большинстве случаев срастаются в сложные агрегаты. Упомянем далее, что, согласно наблюдениям Э. Фишера и А. Скита [11], природный серин оптически неактивен не только в водном растворе, как отмечал еще Бауман [12], но и в солянокислом растворе.

Для сравнения мы приведем соединение с фенилцианатом.

Фенилцианат-серин

1 г аминокислоты растворяют в 10 мл нормальной NaOH и 5 мл воды и после охлаждения до 0° при сильном встряхивании добавляют по каплям в течение 3/4 ч в 1,5 г фенилцианата. Запах последнего очень быстро исчезает, и при перенасыщении соляной кислотой большая часть образовавшегося соединения выпадает в виде белой объемистой массы. Если оставить жидкость вместе с осадком в эксикаторе испаряться до половинного количества, то осаждение будет настолько полным, что выход окажется близким к количественному. Точка плавления неочищенного продукта составляет 158—159°, но после трех-четырехкратной перекристаллизации из горячей воды она повышается до 165—166° (с поправкой 168—169°). После высушивания над серной кислотой получены следующие результаты анализа:

0,1375 г вещества: 0,2710 г CO_2, 0,0670 г H_2O;
0,1656 г вещества: 17,7 куб. см N (17,5°, 774 мм).
$C_{10}H_{12}O_4N_2$. Вычислено: C 53,54; H 5,41; N 12,49.
Найдено: C 53,75; H 5,46; N 12,61.

Это соединение кристаллизуется из воды в виде тонких игл, располагающихся звездами. При нагревании они легко растворяются и даже при обычной температуре в таком значительном количестве переходят в чистую воду, что при перекристаллизации из восьмикратного количества воды наблюдаются значительные потери. В присутствии поваренной соли соединение растворяется много хуже. В спирте оно лучше растворимо, чем в воде.

Препарат, полученный таким же образом из природного серина, обладал аналогичными свойствами [13].

---

[11] Z. physiol. Chem., 1902, 35, 226.
[12] Ber. chem. Ges., 1882, 15, 1735.
[13] Z. physiol. Chem., 35, 226.

Превращение серина в α-аланин

1 г серина нагревали в течение 5 ч (120—125°) в запаянной пробирке с 10 мл иодистоводородной кислоты (удельный вес 1,96) и 0,3 г красного фосфора [14]; бесцветный раствор разбавляли 300 мл воды, удаляли иодистый водород кипячением с окисью свинца и после охлаждения сероводородом выпаривали фильтрат на водяной бане. При этом аланин оставался в виде почти бесцветной кристаллической массы, выход составлял 0,8 г, т. е. около 95% теоретического. Его растворяли в небольшом количестве воды и снова осаждали спиртом. Продукт плавился одновременно с пробой чистого аланина при быстром нагревании до 285° (с поправкой 295°) с выделением газа.

Для более подробного изучения полученное вещество уже известным способом соединяли с фенилцианатом. Образовавшаяся при этом фенилмочевая кислота обладала точкой плавления 170° (с поправкой 173°), что согласовалось с данными Кюна [15]. При анализе получены следующие величины:

0,1972 г вещества: 0,4179 г CO_2; 0,1004 г H_2O.
$C_{10}H_{12}O_3N_2$. Вычислено: C 57,66; H 5,82.
Найдено: C 57,79; H 5,71.

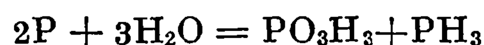
Тот же опыт, проведенный с природным серином, дал аналогичный результат.

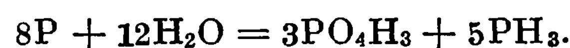
Изосерин (β-амино-α-оксипропионовая кислота)

Это соединение удобнее всего получать из β-хлормолочной кислоты. Для получения последней мы использовали метод Рихтера [16].

[14] Избыток фосфора, который обычно использовали при подобном восстановлении, как правило, полностью исчезает, так как под влиянием иодистого водорода он частично окисляется, частично же восстанавливается. Уже в 1864 г. Оппенхайм установил (Bull. Soc. Chim., [1], **2**, 163), что при двухчасовом нагревании аморфного фосфора и концентрированного иодистого водорода в закрытой пробирке при 160° образуются фосфористая кислота и иодфосфоний. Тем не менее я до некоторой степени был поражен, когда обнаружил, что эта реакция происходит легко и быстро уже при 100°.

Когда 3 г аморфного фосфора в течение 12 ч нагревали с 10 мл дымящей иодистоводородной кислоты (удельный вес 1,96) в закрытой пробирке, уже при 100° фосфор полностью исчезал, а количество хорошо сформированных кристаллов иодфосфония составило после охлаждения примерно 8 г. Так как жидкость содержала как фосфористую, так и фосфорную кислоты, для объяснения протекающего процесса могут служить оба следующих уравнения:


$$2P + 3H_2O = PO_3H_3 + PH_3$$


$$8P + 12H_2O = 3PO_4H_3 + 5PH_3.$$

Согласно первому уравнению теоретическое количество иодфосфония на 3 г фосфора составляет 7,7 г, а согласно второму — 9,8 г. Когда тот же опыт был повторен с некоторыми изменениями, а именно при встряхивании пробирки, фосфор исчез полностью уже через 4 ч.— *Фишер*.

[15] Ber. chem. Ges., 1884, **17**, 2884.

[16] J. prakt. Chem., 1879, [2], **20**, 193.

10 г эпихлоргидрина в течение 10 мин вливали в 350 г азотной кислоты (удельный вес 1,38), охлажденной на льду. Смесь нагревали на водяной бане, причем происходила бурная реакция, которая заканчивалась примерно через 10 мин. Нагревание продолжали еще 20—30 мин на водяной бане, жидкость охлаждали, смешивали с равным объемом воды и производили восьмикратную экстракцию эфиром (1,4 л). Слив все порции эфирного экстракта, его выпаривали, а затем нагревали при давлении 20 мм до 50—60° до тех пор, пока не удаляли воду и азотную кислоту. Осадок консистенции сиропа подвергался быстрой кристаллизации и полностью освобождался от маточного раствора выжиманием на пористой глине. Выход составлял примерно 50% взятого в опыт эпихлоргидрина.

Для превращения в аминосоединение хлормолочную кислоту, в дальнейшей очистке которой нет необходимости, в количестве 50 г нагревали с 500 г аммиака (23%) в автоклаве (4 ч, 130°). Затем избыток аммиака выпаривали, осадок растворяли в 2 л воды и кипятили с обычной окисью свинца до исчезновения аммиака и хлора. Фильтрат осаждали сероводородом, а маточный раствор выпаривали до кристаллизации. Едва окрашенные кристаллы после стояния в течение нескольких часов отфильтровывали при 0° и подвергали очистке путем однократной перекристаллизации из горячей воды при добавлении животного угля. Если использовали чистую хлормолочную кислоту, то выход чистого изосерина составлял 70% теоретического; если кислоту не подвергали очистке, то выход был несколько меньше. Чистоту изосерина контролировали путем анализа.

0,1757 г вещества: 0,2196 г CO_2, 0,1062 г H_2O;
0,1910 г вещества: 22,4 см³ N (22°, 757 мм).
$C_3H_7O_3N$. Вычислено: C 34,26; H 6,73; N 13,32.
Найдено: C 34,09; H 6,78; N 13,24.

К старым данным об изосерине мы можем добавить следующее. При нагревании в капиллярной пробирке он ведет себя подобно серину. При быстром нагревании он буреет при 238° и плавится при 242° (с поправкой 248°) с разложением. В отличие от сладкого серина, изосерин почти безвкусен.

Медная соль, полученная обычным способом, хорошо растворима в горячей воде, но при достаточно высокой концентрации выпадает на холоду в виде темно-синих игл, которые имеют необычный состав: $C_3H_5O_3NCu + 3H_2O$. Большая часть кристаллизационной воды (20,76%) удаляется при 110°; остальная удаляется полностью лишь при 170° (3,83%).

0,3375 г вещества теряют при 170° 0,0830 г H_2O и дают 0,1216 г CuO.
$C_3H_5O_3NCu + 3H_2O$. Вычислено: H_2O 24,50; Cu 28,82.
Найдено: H_2O 24,59; Cu 28,79.

С легко возникающим предположением о том, что здесь образуется основная соль, не согласуется тот факт, что при смешивании с избытком изосерина в водном растворе эта соль не изменяется. Мы считаем поэтому возможным предположить, что в связывании меди участвует спиртовая группа изо-

серина; подобное уже известно относительно комплексных солей меди и винной кислоты.

Заслуживает упоминания необычное поведение серина, который образует простые соли меди.

Поскольку изосерин является наиболее доступной аминооксикислотой, мы использовали его для решения вопроса о том, поддаются ли сложные эфиры таких кислот столь же легкому выделению, как и эфиры аминокислот.

2 г измельченного в порошок изосерина заливали 10 мл абсолютного спирта, вводили в раствор соляную кислоту до насыщения и нагревали на водяной бане до получения прозрачного раствора. Жидкость выпаривали при сильно пониженном давлении (35°); для полной этерификации процесс повторяли дважды. После выпаривания в вакууме солянокислый эфир изосерина оставался в виде бесцветного сиропа. Его переводили в эфир, добавляли избыток концентрированного раствора карбоната калия при охлаждении и встряхивали, часто меняя эфир. После выпаривания сложный эфир изолейцина оставался в виде густой жидкости со слабощелочным запахом, которая застывала на холоду в виде массы слегка окрашенных кристаллов. Выход продукта составлял 40% теоретического. Перегонка этого сложного эфира при давлении 8 мм не удавалась, поэтому производили возгонку при давлении 0,25 мм из бани с температурой 95°. Вообще говоря, значительная часть сложного эфира при этом разлагалась с отщеплением спирта. Полученный путем возгонки продукт образовал бесцветные кристаллы в виде коротких игл, плохо растворимых в этиловом эфире; они плавились при 75—76°; водный раствор давал основную реакцию.

0,1940 г вещества: 0,3189 г CO_2, 0,1408 г H_2O;
0,2695 г вещества: 24,4 куб. см N (17°, 765 мм).
$C_5H_{11}O_3N$. Вычислено: C 45,08; H 8,34; N 10,52.
Найдено: C 44,83; H 8,10; N 10,57.

Фенилцианат-изосерин,



$C_6H_5NH—CO—NH—CH_2—CH(OH)—CO_2H$

Это соединение получали так же, как серин. Выход составил 85% теоретического. Для анализа использовали препарат, перекристаллизованный трижды из горячей воды и высушенный над серной кислотой.

0,2413 г вещества: 0,4723 г CO_2, 0,1225 г H_2O;
0,2322 г вещества: 25,4 куб. см N (23°, 763 мм).
$C_{10}H_{12}O_4N_2$. Вычислено: C 53,54; H 5,41; N 12,49.
Найдено: C 53,38; H 5,69; N 12,45.

Соединение плавится при 180—181° (с поправкой 183—184°) с образованием газа. Оно хорошо растворимо в спирте, почти нерастворимо в этиловом эфире. Для растворения в воде при 100° требуется примерно 16 частей, а при 20° — около 200° (определение приближенное). Из горячего водного не очень концентрированного раствора оно кристаллизуется при медленном

охлаждении в виде длинных прямоугольных табличек, которые в большинстве случаев срастаются, образуя розетки. В противоположность фенилцианатным производным обычных α-аминокислот, это соединение при кипячении с 25%-ной соляной кислотой не превращается в ангидрид.

Восстановление изосерина

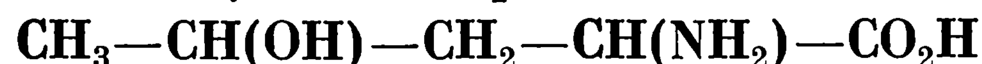
Это соединение получали так же, как серин. Выход β-аминопропионовой кислоты составил 65% теоретического. Препарат плавился после перекристаллизации из горячей воды одновременно с эталонной пробой, полученной из β-иодопропионовой кислоты при 195—196° [17] (с поправкой 199—200°). Для дальнейшей идентификации мы соединяли β-аланин из изосерина в щелочном растворе с фенилцианатом, пользуясь обычным методом. Выход β-фунилуреидопропионовой кислоты составил более 80% теоретического. После трехкратной перекристаллизации из горячей воды препарат плавился при 171° (с поправкой 174°) и при анализе после высушивания над серной кислотой давал следующий результат:

0,1853 г вещества: 0,3896 г CO_2; 0,0974 г H_2O.
$C_{10}H_{12}O_2N_2$. Вычислено: C 57,66; H 5,82.
Найдено: C 57,34; H 5,89.

Хугеверф и Дорп [18] уже получили это соединение совершенно иным способом, а именно из сукцинилфенилбромамида и KOH; их данные, особенно относительно точки плавления, полностью совпали с нашими. Наконец, пользуясь методом Хугеверфа и Дорпа [19], мы перевели это соединение путем нагревания с ацетилхлоридом в его ангидрид — фенилдигидроурацил и получили точку плавления 231—234° (с поправкой 236—239°).

Из сказанного следует, что образующаяся при восстановлении изосерина аминокислота, несомненно, идентична β-аланину.

α-Амино-γ-оксивалериановая кислота,


$CH_3—CH(OH)—CH_2—CH(NH_2)—CO_2H$

20 г альдоля переводятся сначала путем растворения в таком же количестве этилового эфира, затем охлаждения до 0° и введения аммиака в альдольаммиак, который выпадает в виде почти бесцветной маслянистой жидкости и может быть механически легко отделен от эфира. Если полученный таким образом продукт смешать с взятым по расчету количеством безводной синильной кислоты (9 мл) и оставить на 24 ч при комнатной температуре, то образуется красноватая густая маслянистая жидкость, которая переносится для омыления нитрильной группы в 100 мл соляной кислоты (удельный вес

[17] Хугеверф и Дорп (Recueil trav. chim. Pays-Bas, 10, 5) установили ту же точку плавления. Следовательно, данные Квисда (Wiener Monatsh., 12, 422) о том, что β-аланин якобы не плавится при 220°, неверны.
[18] Recueil trav. chim. Pays-Bas 9, 54.
[19] Recueil trav. chim. Pays-Bas, 9, 57.

1,19), охлаждаемой на льду. Возникающий при этом коричнево-красный раствор кипятят после разбавления 10 мл воды в течение часа, затем выпаривают в вакууме для удаления соляной кислоты; осадок растворяют в 1 л воды, кипятят с окисью свинца, пока не улетучится аммиак и не выпадет хлор, из фильтрата удаляют свинец добавлением сероводорода, а маточный раствор выпаривают на водяной бане. При этом аминокислота остается в виде красно-коричневой массы. Ее подвергают очистке путем многократной перекристаллизации из горячего 80%-ного спирта. Выход чистой кислоты составляет примерно 30% теоретического.

Для анализа препарат высушивали в вакууме.

0,1848 г вещества: 0,3084 г CO_2, 0,1370 г H_2O;
0,2003 г вещества: 0,3315 г CO_2, 0,1475 г H_2O;
0,1529 г вещества: 13,5 куб. см N (18°, 772 мм).
$C_5H_{11}O_3N$. Вычислено: C 45,08; H 8,34; N 10,52.
Найдено: C 45,51; H 8,31; N 10,37.
45,14; 8,26.

Кислота кристаллизуется из горячего разбавленного спирта в виде бесцветных заостренных микроскопических кристаллов, имеющих форму пластинок, которые в большинстве случаев срастаются в звездчатые агрегаты. Она очень хорошо растворима в холодной воде (примерно, в 1,5 части), но очень плохо — в абсолютном спирте. При быстром нагревании в капиллярной трубке кислота плавится при 212° с разложением. Она имеет сладкий вкус, нейтральную реакцию и растворяет окись меди, давая темно-синее окрашивание.

Медная соль была получена обычным путем при взаимодействии с окисью меди. Она кристаллизуется в виде шестиугольных табличек правильной формы. Для анализа ее высушивали на воздухе; кристаллизационной воды соль не содержит.

0,3016 г вещества: 0,0730 г CuO.
$Cu(C_5H_{10}O_3N)_2$. Вычислено: Cu 19,40.
Найдено: Cu 19,34.

Соль растворяется в воде, давая темно-синее окрашивание; на холоду для этого требуется примерно 13 частей воды, а при нагревании значительно меньше. В спирте она нерастворима.

Лактон α-амино-γ-оксивалериановой кислоты

Мы не можем сказать, происходит ли образование лактона уже при стоянии или выпаривании водного раствора оксиаминокислоты. При обработке же спиртом и соляной кислотой, при которой обычные аминокислоты образуют сложные эфиры, образование лактона происходит очень быстро.

4 г кислоты заливают 20 мл абсолютного спирта и вводят в раствор соляную кислоту до насыщения, пока раствор не становится прозрачным. После нагревания в течение получаса на водяной бане уже в нагретом состоянии

выпадают кристаллы хлоргидрата лактона в виде блестящих пластинок или мелких призм, которые были перекристаллизованы из спирта; при нагревании в капиллярной трубке они плавятся при 194—196° (с поправкой 198—200°) с разложением; после высушивания над серной кислотой продукт имел следующий состав: $C_5H_9O_2N$—HCl.

0,2311 г вещества: 0,2189 г AgCl.
Вычислено: Cl 23,42.
Найдено: Cl 23,43.

Чтобы довести образование лактона до конца, первый спиртовый маточный раствор выпаривали при сильно пониженном давлении, осадок подвергали такой же обработке спиртом и соляной кислотой, и для получения всего хлоргидрата жидкость снова выпаривали в вакууме.

Для получения свободного лактона солянокислую соль растворяли по возможности в меньшем количестве воды, охлаждали и добавляли высококонцентрированный раствор карбоната калия. Затем производили экстракцию большим количеством этилового эфира, высушивали экстракт с помощью сульфата натрия и подвергали испарению; при этом лактон (с выходом 90% теоретического) оставался в виде основной дымящей маслянистой жидкости с точкой кипения 123—125° при давлении 13 мм.

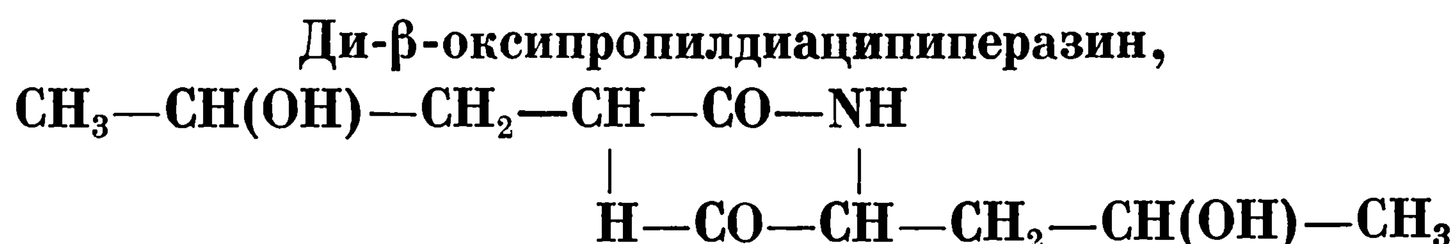
0,3372 г вещества: 0,6424 г CO_2, 0,2442 г H_2O;
0,2791 г вещества: 28,6 куб. см N (18°, 765 мм).
$C_5H_6O_2N$. Вычислено: C 52,13; H 7,91; N 12,16.
Найдено: C 51,96; H 8,12; N 11,92.

Лактон представляет собой бесцветную гигроскопичную жидкость, водный раствор которой дает сильноосновную реакцию.

Если оставить очищенное соединение при комнатной температуре на несколько часов, то начинается выпадение кристаллов, а через несколько дней вся масса полностью затвердевает. Аналогичное превращение претерпевает также и эфирный раствор; вот почему при получении свободного лактона необходимо работать очень быстро.

Твердый продукт такого превращения обладает свойствами диацipипиперазина.

Ди-β-оксипропилдиацпипиперазин,



Это соединение лучше всего получать из описанного выше лактона, который оставляют стоять на несколько дней; очистку производят путем перекристаллизации из горячего спирта. Оно выпадает из спирта в виде агрегатов, состоящих из пластинок, заостренных с обоих концов, которые плавятся при 218—220° (с поправкой 223—225°); для анализа вещество высушивали над серной кислотой.

0,1844 г вещества: 0,3529 г CO_2, 0,1324 г H_2O;
0,1747 г вещества: 18,2 куб. см N (18°, 762 мм).
$C_{10}H_{18}O_4N_2$. Вычислено: C 52,13; H 7,91; N 12,16.
Найдено: C 52,19; H 8,05; N 12,06.

Для определения молекулярного веса служил водный раствор.

0,1787 г вещества при растворении в 15 г воды снижали точку замерзания на 0,101°.

$C_{10}H_{18}O_4N_2$. Вычислено: мол. вес 230,2.
Найдено: мол. вес 224.

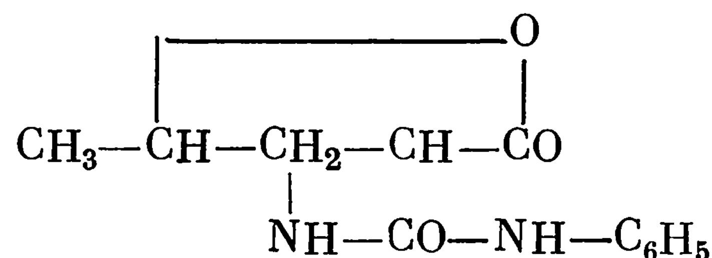
Это соединение не имеет запаха; при давлении ниже 10 мм не поддается перегонке. Оно очень плохо растворимо в этиловом эфире и, напротив, хорошо — в воде. Полученный раствор имеет нейтральную реакцию и при кипячении с окисью меди не дает синего окрашивания. Все эти свойства согласуются с приведенной выше структурной формулой.

Фенилцианатное производное α-амино-γ-оксивалериановой кислоты

Если эту оксиаминокислоту растворить в нормальной NaOH, взяв последнюю из расчета более чем на одну молекулу, а затем встряхивать этот раствор при 0° с фенилцианатом, пока не начнется осаждение дифенилмочевины, в щелочном растворе появится новое вещество, которое при закислении выпадает в виде маслянистого осадка; последний вскоре подвергается кристаллическому затвердеванию. Выход составляет 80% теоретического. Для анализа препарат дважды перекристаллизовывали из горячей воды и высушивали над серной кислотой.

0,1927 г вещества: 0,4340 г CO_2, 0,1050 г H_2O;
0,1932 г вещества: 0,4357 г CO_2, 0,1051 г H_2O;
0,1961 г вещества: 20,3 куб. см N (18°, 760 мм).
$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Вычислено: C 61,51; H 6,02; N 11,96.
Найдено: C 61,42; H 6,11; N 11,96.
61,50; 6,10.

Как показывают приведенные величины, сразу же при добавлении фенилцианата происходит отщепление одной молекулы воды, но образовавшийся при этом ангидрид снова быстро растворяется в натриевой щелочи с образованием кислоты, так что мы полагаем, что перед нами фенилцианатное соединение описанного выше лактона, которое, следовательно, имеет такую структуру:



Точка плавления лежит при 163—164° (с поправкой 165—166°); в холодной воде вещество растворяется плохо, в горячей — значительно лучше; кристаллизуется из горячей воды в виде бесцветных игл или призм; в спирте и ацетоне это соединение растворяется хорошо, в этиловом эфире — плохо.

Восстановление α-амино-γ-оксивалериановой кислоты

2 г кислоты в течение 5 ч нагревают в пробирке при 140° с 0,6 г красного фосфора и 20 мл дымящей иодистоводородной кислоты (удельный вес 1,96); жидкость подвергают обычной для аминокислот обработке. Производное, количество которого составило 1 г, плавилось после повторной перекристаллизации из разбавленного спирта при 280° (с поправкой 290°) с разложением; по этим и другим свойствам оно соответствовало α-амино-*н*-валериановой кислоте. Для анализа использовали медную соль, которая после высушивания на воздухе не содержала кристаллизационной воды.

0,1318 г вещества: 0,0354 г CuO.
$(C_5H_{10}O_2N)_2$ Cu. Вычислено: Cu 21,50.
Найдено: Cu 21,46.

Галагептозаминовая кислота, $CH_2(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(NH_2)-COOH$

В качестве исходного материала служил галактозиминаммиак, который получали по методу Лобри де Брюина и ван Леента [20] из галактозы и метилспиртового аммиака.

30 г свежеприготовленного, отфильтрованного и отжатого препарата заливали избытком синильной кислоты (16 мл безводной кислоты) и добавляли 20 мл воды. Через 10—15 мин раствор становился прозрачным; он сам по себе медленно нагревался до 40° и одновременно приобретал окраску. Когда примерно через 3 ч он становился темно-коричневым, его медленно переливали в находящийся на льду сосуд с 200 мл соляной кислоты (удельный вес 1,19). Простояв один день, жидкость становилась грязно-коричневой; ее выпаривали под сильно пониженным давлением; осадок растворяли в 150 мл воды, добавляли NaOH до тех пор, пока жидкость не начинала издавать сильный запах аммиака, сохраняя, однако, еще не разложившийся хлористый аммоний. Если теперь отогнать освобождающийся аммиак, а жидкость охладить на льду, то выпадет слабо окрашенная кристаллическая масса плохо растворимой галагептозаминокислоты. Выход составляет 20—25% теоретического; однократной перекристаллизации с добавлением некоторого количества животного угля достаточно, чтобы получить чистый бесцветный препарат.

[20] Recueil trav. chim. Pays-Bas, 14, 140.

Для анализа соединение еще раз перекристаллизовывали из воды. Высушенное над серной кислотой соединение содержит одну молекулу кристаллизационной воды, которая удаляется при 130°.

0,1940 г вещества: 0,2643 г CO_2, 0,1235 г H_2O;
0,2291 г вещества: 11,6 куб. см N (19°, 765,5 мм).
$C_7H_{15}O_7N + H_2O$. Вычислено: C 34,54; H 6,99; N 5,76.
Найдено: C 34,63; H 7,14; N 5,81.

0,4909 г вещества теряют при 130° 0,0364 г H_2O.
$C_7H_{15}O_7N + H_2O$. Вычислено: H_2O 7,41.
Найдено: H_2O 7,41.

0,1897 г высушенного при 130° вещества: 0,2589 г CO_2, 0,1145 г H_2O.
$C_7H_{15}O_7N$. Вычислено: C 37,30; H 6,75.
Найдено: C 37,22; H 6,77.

Кислота кристаллизуется в виде микроскопических прямоугольных табличек или призм. Она сравнительно плохо растворима в воде: при кипячении требуется примерно 30 частей. При 20° растворимость выражается отношением 1 : 962; для получения этой величины был использован раствор, который готовили путем пятичасового встряхивания измельченного в порошок вещества с водой при 20°. В спирте и этиловом эфире кислота нерастворима. При нагревании в капиллярной трубке она буреет при 210° и плавится при 235° (с поправкой 240°) с образованием газа. Она хорошо растворима в натриевой щелочи, а также в избытке аммиака. Однако при кипячении этого раствора соль аммония разлагается, и основание улетучивается. Далее, галагептозаминокислота легко переходит в 5%-ную соляную кислоту, но при добавлении спирта снова выпадает в осадок в неизменном состоянии. Раствор в 5%-ной соляной кислоте слабо вращает плоскость поляризации вправо.

1,2967 г безводной кислоты растворяли в 13,513 г 5%-ной соляной кислоты: такой раствор, процентное содержание которого 8,76, удельный вес 1,058, давал вращение вправо на 2,08° (кювета в 2 дм, 20°, натриевый свет). Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = +11,23°$.

Медная соль настолько плохо растворима даже в горячей воде, что ее очень трудно получить обычным способом. Чтобы получить такой раствор, лучше всего растворить кислоту в NaOH (по расчету) и добавить сульфат меди. Для анализа бледно-синий осадок перекристаллизовывают из горячей воды, причем для растворения требуется примерно 800 частей. При охлаждении соль выпадает в виде бледно-синей тонкозернистой массы; выпадение бывает настолько полным, что жидкость содержит лишь следы меди и имеет едва заметный голубой цвет.

После высушивания на воздухе соль содержит две молекулы воды, которая исчезает при 130°.

0,2640 г вещества теряют при 130°, 0,0169 г H_2O и дают 0,0380 г CuO.
$(C_7H_{14}O_7N)_2Cu + 2H_2O$. Вычислено: H_2O 6,58; Cu 11,61.
Найдено: H_2O 6,40; Cu 11,50.

Синтез *l*-глюкозаминокислоты

В отличие от галактозы, арабиноза, как известно, связывает лишь одну молекулу аммиака.

20 г такого арабинозимина, полученного по методу Лобри де Брюина и Леента [21], заливали смесью воды (10 мл) с чистой синильной кислотой (4,8 мл, 1 моль) и нагревали в закрытом сосуде в течение получаса при 40°. Сначала возникала легкоподвижная жидкость, которая, однако, быстро густела и начинала темнеть. Эту массу переносили в 100 мл сильно охлажденной соляной кислоты (удельный вес 1,19), оставляли на 24 ч при обычной температуре, затем выпаривали при сильно пониженном давлении; осадок, к которому добавляли избыток баритовой воды, снова выпаривали в вакууме для удаления аммиака. После того как барит осаждали серной кислотой, а избыток серной и соляной кислоты — кипячением с окисью свинца, из фильтрата удаляли свинец сероводородом, затем концентрировали в вакууме и осаждали спиртом. Образовавшийся при этом осадок представлял собой темную аморфную массу. При добавлении небольшого количества воды (6 мл) некоторые продукты растворялись с образованием сиропа, а глюкозаминокислота оставалась и подвергалась высушиванию на глине; при этом она легко освобождалась от темного маточного раствора. Выход составил 2 г, т. е. всего 10% взятого арабинозимина. Такие потери частично можно объяснить несовершенством метода выделения; однако столь низкий выход в большей степени объясняется неполным протеканием реакции с синильной кислотой и непрочностью образующегося при этом аминонитрила.

Для очистки *l*-глюкозаминокислоту подвергали перекристаллизации из горячей воды с добавлением некоторого количества животного угля. Для анализа ее высушивали при 100°.

0,1861 г вещества: 0,2515 г CO_2; 0,1129 г H_2O;
0,1878 г вещества: 11,1 куб. см N (20°, 770 мм).
$C_6H_{13}O_6N$. Вычислено: C 36,29; H 6,66; N 7,18.
Найдено: C 36,86; H 6,80; N 6,86.

Кислота кристаллизуется из воды в виде бесцветных прямоугольных табличек или листочков, а также в виде игл. Она разлагается, не плавясь, при 250°, давая темно окрашенные продукты. По этим своим внешним свойствам она полностью сходна с *d*-глюкозаминокислотой.

Для дальнейшего сравнения служило определение оптических свойств и растворимости. Способность к оптическому вращению у водного раствора кислоты весьма слаба, а оценка этой способности затрудняется плохой растворимостью. Поэтому для следующих опытов использовался перенасыщенный раствор — 6,60%.

Значительно большей оптической активностью обладает солянокислый раствор, причем в этом случае наблюдалась некоторая мутаротация.

[21] Recueil trav. chim. Pays-Bas, **14**, 145.

l-Соединение

А. 0,3000 г вещества, растворенные в 4,25 г H_2O = 6,60%, дают вращение вправо на 0,26° (20°, пробирка в 1 дм, желтый свет).

Б. 0,3961 г вещества, растворенные в 4,095 г 2,5%-ной соляной кислоты = 8,82%, удельный вес 1,046, дают (18°, пробирка в 1 дм, желтый свет) вращение вправо

через короткое время — 1,50°,
через 48 ч — 1,32°,
отсюда $[\alpha]_D^{18°} = +14,31°$.

d-Соединение

А. 0,386 г вещества в 5,46 г H_2O = 6,60% дают вращение влево на 0,24° (20°, 1 дм, желтый свет).

0,3505 г вещества в 5,00 г H_2O = 6,60% дают вращение влево на 0,24° (20°, 1 дм, желтый свет).

Б. 0,4200 г вещества, растворенные в 4,2044 г 2,5%-ной соляной кислоты = 9,09%, удельный вес 1,047, дают (18°, пробирка в 1 дм, желтый свет) вращение влево

через 1 ч — 1,50°,
через 30 ч — 1,41°,
отсюда $[\alpha]_D^{18°} = -14,81$.

0,4750 г вещества в 4,8455 г 2,5%-ной соляной кислоты = 8,93%, удельный вес 1,047, дают (18°, пробирка в 1 дм, желтый свет) вращение влево

через короткое время — 1,57°,
через 30 ч — 1,37°.
отсюда[22] $[\alpha]_D^{18°} = -14,65°$.

Для определения растворимости кислот служили насыщенные растворы, которые были получены путем пятичасового встряхивания тонко измельченного вещества с водой при 20% в термостате.

	Одна часть *d*-глюкозаминокислоты	Одна часть *l*-глюкозаминокислоты
Растворимость	в 38,6 части H_2O	в 34,0 частях H_2O
	в 37,3 »	33,7 »
		33,8 »
		34,1 »

Разница в растворимости обоих препаратов не настолько велика, чтобы по ней можно было бы их различать; следует, однако, подчеркнуть, что даже

[22] В прежних сообщениях о *d*-глюкозаминокислоте (хитаминокислоте) приводились лишь близкие значения и, к сожалению, неправильно указывалось направление вращения для водного раствора (Ber. chem. Ges., 1894, 27, 143).

при многократной перекристаллизации синтетического продукта мы не смогли получить другие значения. Вполне возможно, что кислоты содержали в небольшом количестве какую-то примесь (быть может, изомер), которую не удавалось устранить.

Чтобы исключить последнее сомнение относительно связи обеих кислот, мы получили рацемическое соединение.

Рацемическая глюкозаминокислота

Каждую из двух активных кислот растворяют в пятикратном количестве горячей воды; для смеси, однако, требуется значительно большее количество, так как сразу же образуется рацемическое соединение.

Поэтому по 0,5 г обеих оптически активных кислот растворяли в 25 мл кипящей воды. При охлаждении сразу же осаждались кристаллы в виде микроскопически мелких, очень тонких призм, которые больше напоминали иглы. При комнатной температуре количество выпавших кристаллов составляло 0,85 г. Для их растворения требовалось 24-кратное количество кипящей воды; после четырехчасового стояния при обычной температуре снова выпадало 0,75 г вещества.

Для анализа препарат высушивали при 100°.

0,1814 г вещества: 0,2454 г CO_2; 0,1101 г H_2O
$C_6H_{13}O_6N$. Вычислено: C 36,92; H 6,66.
Найдено: C 36,89; H 6,80.

Эта кислота ведет себя при нагревании точно так же, как и активные компоненты, отличаясь лишь значительно меньшей растворимостью в воде. Пользуясь раствором, полученным путем шестичасового встряхивания тонко измельченного вещества с водой при 20°, установили следующую растворимость — 1 : 574. Такое сильное снижение растворимости позволяет сделать вывод, что имеется в виду истинное рацемическое соединение. Само собой разумеется, что мы определяли и оптические свойства. Раствор в 2,5%-ной соляной кислоте, содержащий 4,5% аминокислоты, оказался полностью неактивным.

ПРЕВРАЩЕНИЕ *l*-СЕРИНА В *d*-АЛАНИН *

После получения активного серина и установления его конфигурации появилась возможность благодаря связи серина с активным аланином установить также и конфигурацию последнего. К сожалению, наиболее простой путь — восстановление аланина [2*] иодистоводородной кислотой — оказался недоступным, так как при высокой температуре этой реакции наступала рацемизация. Вместе с тем удалось с помощью пятихлористого фосфора получить из неактивного солянокислого метилового эфира серина вещество, имеющее, по-видимому, структуру [1]:



$$Cl—CH_2—CH(NH_3Cl)—CO—O—CH_3.$$

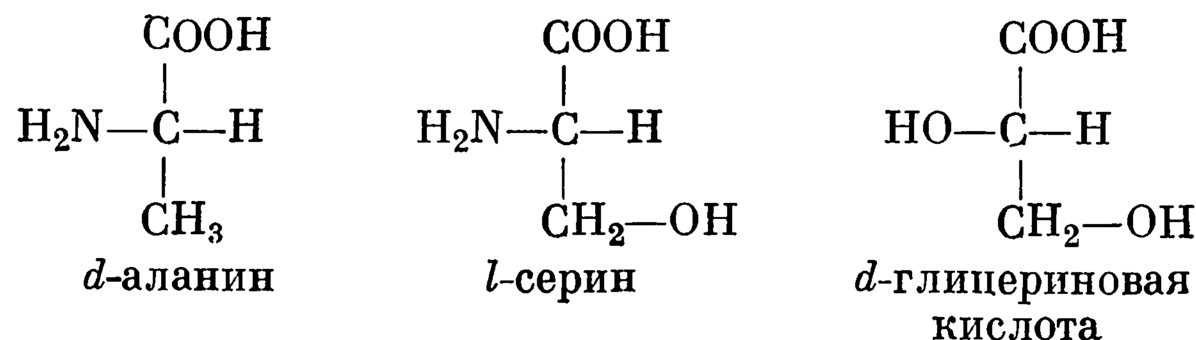
Более подробное изучение этого вещества не только подтвердило данную формулу, но и позволило легко перевести как рецемический, так и активный серин в аланин.

При нагревании этого сложного эфира с крепкой соляной кислотой образуется хлоргидрат α-амино-β-хлорпропионовой кислоты, $Cl—CH_2—CH(NH_2)—COOH$. Под действием аммиака эта кислота легко освобождается из соли.

При более длительном воздействии концентрированного раствора аммиака происходит превращение в диаминопропионовую кислоту, а при обработке амальгамой натрия в слабокислом растворе кислота восстанавливается до аланина. Особого упоминания заслуживает высокая стойкость этого соединения, которая отличает его от близкого хлорэтиламина [2], $Cl—CH_2—CH_2—NH_2$.

При получении хлорпроизводного и при восстановлении амальгамой натрия сохраняется оптическая активность, и из природного *l*-серина в результате этих процессов образуется также природный *d*-аланин.

Весьма маловероятно, чтобы при этих превращениях произошло изменение конфигурации, поэтому *d*-аланину можно приписать следующую стерическую формулу (для сравнения мы приводим здесь формулы *l*-серина и *d*-глицериновой кислоты):



d-аланин   *l*-серин   *d*-глицериновая кислота

---

[1] *Fischer E., Jacobs W. A.*— Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 1059.
[2] *Gabriel S.*— Ber. chem. Ges., 1888, **21**, 567, 1053.

d-Аланин и *l*-серин являются первыми природными аминокислотами, для которых удалось установить конфигурацию, связанную с конфигурацией виноградного сахара. В качестве эталонов служили глицериновая и винная кислоты, при этом исходили из того, что конфигурация обеих этих кислот установлена правильно. Поэтому нам представляется желательным найти для доказательства другие переходные формы.

Из конфигурации *d*-аланина можно непосредственно вывести конфигурацию *d*-молочной кислоты, которая образуется из этой аминокислоты под действием азотной кислоты.

Способность аминохлорпропионовой кислоты к определенным превращениям дает возможность выяснить конфигурацию других важных аминокислот. В процессе опытов с рацемическим соединением мы, например, убедились в том, что путем нагревания с сульфгидратом бария удается без труда превратить эту кислоту в продукт, весьма сходный с цистином, и мы надеемся, что эту реакцию можно также провести и с активным веществом, избежав значительной рацемизации.

Водный раствор активной аминохлорпропионовой кислоты, образовавшейся из *l*-серина, подобно последнему, вращает плоскость поляризации влево, и потому ее можно отнести к *l*-соединениям.

Метиловый эфир *l*-α-амино-β-хлорпропионовой кислоты

$$Cl—CH_2—CH(NH_2)—CO—O—CH_3$$

3 г хлоргидрата метилового эфира *l*-серина [3], высушенного в вакууме над пятиокисью фосфора и измельченного в порошок, суспендируют в 30 мл свежеперегнанного ацетилхлорида в колбе с притертой пробкой; охлаждают в ледяной воде и при интенсивном встряхивании в течение 10—15 мин тремя порциями добавляют 4,5 г свежеприготовленного грубого порошка пятихлористого фосфора. При выполнении этой операции наблюдается исчезновение твердого вещества, однако прозрачный раствор при этом не образуется, так как сразу же начинает выпадать солянокислый метиловый эфир аминохлорпропионовой кислоты. В результате вся жидкость заполняется кристаллами и превращается в кристаллическую массу. Для завершения реакции колбу в течение получаса продолжают встряхивать при обычной температуре, затем отжимают содержимое и промывают сначала небольшим количеством ацетилхлорида, а потом петролейным эфиром. Выход составляет примерно 3 г, или 88—90% теоретического.

Препарат можно считать достаточно чистым для дальнейшей работы. Если же желательна перекристаллизация, то вещество растворяют в небольшом количестве безводного метилового спирта, содержащего немного соляной кислоты, добавляют безводный этиловый эфир, после чего соль выпадает в виде мелких бесцветных игл. Она очень хорошо растворима в воде, легко растворяется в горячем этиловом спирте, однако при охлаждении, а осо-

[3] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 2949.

бенно при внесении затравки, быстро кристаллизуется в виде тонких бесцветных игл, срастающихся в кустовидные или звездчатые структуры. В этиловом эфире и горячем хлороформе продукт почти нерастворим. При нагревании в капиллярной трубке он буреет при температуре 150° и плавится при температуре около 157°; при этом происходит вспенивание и возникает интенсивное красно-коричневое окрашивание. Для анализа продукт высушивают в вакуумном эксикаторе.

0,1229 г вещества: 0,1964 г AgCl.
$C_4H_9NO_2Cl_2$ (174,0). Найдено: Cl 39,51.
Вычислено: Cl 40,75.

Соответствие экспериментальных и теоретических данных оставляет желать лучшего, однако из-за дороговизны материала нам пришлось отказаться от дальнейшей очистки соли и от выделения свободного сложного эфира.

l-α-Амино-β-хлорпропионовая кислота
$Cl—CH_2—CH(NH_2)—COOH$

Для омыления эфирной группы описанный выше хлоргидрат нагревали в течение 1 ч до 100° с десятикратным количеством 20%-ной соляной кислоты и выпаривали раствор при давлении 10—15 мм досуха. Осадок растворяли в двойном количестве безводного метилового спирта и осаждали метиловым эфиром. Если растворитель совершенно лишен воды, то сразу же выпадает кристаллический осадок хлоргидрата аминохлорпропионовой кислоты; в присутствии воды выпадает маслянистый осадок. Выход чистой соли при правильно проведенной операции достигает 80—85% теоретического.

Для анализа продукт высушивали в вакуумном эксикаторе над пятиокисью фосфора.

0,1495 г вещества (с CaO): 0,2688 г AgCl.
$C_3H_6NO_2Cl—HCl$ (160,0). Найдено: Cl 44,45.
Вычислено: Cl 44,32.

Эта соль очень хорошо растворима в воде и метиловом спирте, несколько хуже в этиловом спирте. Она не имеет определенной точки плавления и при нагревании в капиллярной трубке при 190° начинает спекаться и темнеть, а при более высокой температуре полностью разлагается.

Способность к оптическому вращению водного раствора этой соли весьма слабо выражена.

0,2244 г вещества (общий вес раствора 3,1783 г) дают вращение вправо на 0,05° (20°, натриевый свет, кювета в 1 дм). Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = +0,7°$.

Для получения свободной аминохлорпропионовой кислоты полученный хлоргидрат растворяют в трехкратном количестве воды, добавляют такое же количество 2 н. раствора гидрата окиси лития для связывания соляной кислоты; затем после добавления одной капли уксусной кислоты выпаривают раствор в вакууме до половины, причем начинается кристаллизация, а затем

добавляют десятикратный объем спирта. Количество выпавшей в виде кристаллов чистой аминохлорпропионовой кислоты составляет после фильтрования, промывания спиртом и высушивания над пятиокисью фосфора 54% взятого в опыт хлоргидрата, или 70% теоретического выхода. Из маточного раствора путем выпаривания и промывания осадка спиртом удается получить еще 7% несколько менее чистого препарата.

Для разложения хлоргидрата можно применять аммиак вместо гидрата окиси лития. Для этого вещество растворяют в десятикратном количестве 90%-ного спирта, добавляют взятое по расчету количество насыщенного водного раствора аммиака и охлаждают до 0°. Чтобы полностью удалить из выпавших кристаллов хлористый аммоний, нужно еще раз растворить их в теплой воде, а затем осадить спиртом. Выход при этом несколько ниже, он составляет всего 60—65% теоретического.

Для анализа продукт высушивали в вакууме при 78° над пятиокисью фосфора.

0,1232 г вещества дают после прокаливания с жженой известью 0,1415 г AgCl;
0,1544 г вещества: 0,1651 г CO_2, 0,0703 г H_2O.
$C_3H_6O_2NCl$ (123,5). Вычислено: Cl 28,71; C 29,14; H 4,89.
Найдено: Cl 28,40; C 29,16; H 5,09.

Водный раствор общим весом 2,9040 г, содержащий 0,2080 г вещества, вращает плоскость поляризации влево на 1,14° (20°, натриевый свет, кювета в 1 дм). Удельный вес 1,03. Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = -15,46°$ (±0,3°).

Если сравнить эту величину с показателем оптической активности солянокислой соли, то, как и в случае *l*-серина и *d*-аланина, можно увидеть, что образование соли связано со сдвигом вращения вправо. Приводимые ниже величины показывают далее, что этот сдвиг у серина максимален, а у аланина минимален:

		аминокислота	соль
$[\alpha]_D^{20°}$	*l*-серин	−6,83°	+14,45°
	l-аминохлорпропионовая кислота	−15,46°	+0,71°
	l-аланин[4]	+2,7°	+10,4°

l-Аминохлорпропионовая кислота, подобно ее солянокислой соли, не имеет определенной точки плавления. При нагревании в капиллярной пробирке она начинает буреть при 160° и спекается примерно при 170°; при более высокой температуре она полностью разлагается, не плавясь. Вещество имеет отчетливо сладкий вкус. Оно хорошо растворимо в теплой воде, но при 0° для растворения требуется более десятикратного количества воды. Кислота кристаллизуется из теплой воды в виде хорошо сформированных кристаллов —

[4] Эта величина была совсем недавно установлена для высокочистого *d*-аланина, 0,80 г вещества (высушенного при 100°), общий вес водного раствора 8,0014 г; удельный вес 1,03 (22°, кювета в 2 дм, натриевый свет) вращают вправо на 0,55°. Отсюда $[\alpha]_D^{20°} = +2,7°$ (±1°).— *Э. Фишер.*

чаще призм, но иногда — толстых пластинок. Из водного раствора она осаждается спиртом в виде мелких призматических кристаллов. Она очень хорошо растворима в щелочах. Плохой растворимостью отличается серебряная соль. Последняя образуется при встряхивании водного раствора с окисью серебра, выпадая в виде почти бесцветной кристаллической массы. Такой же бесцветный кристаллический осадок получают при добавлении к водному раствору нитрата серебра и аммиака в соответствующих количествах. В избытке аммиака или азотной кислоты осадок быстро растворяется. Галоген в аминохлорпропионовой кислоте связан сравнительно прочно, о чем свидетельствует стойкость серебряной соли. Если нагреть водный раствор с избытком нитрата серебра и добавить азотной кислоты, то при 100° уже через 1—2 мин появляется легкое помутнение, обусловленное образованием хлористого серебра, однако даже после двухчасового нагревания реакция не завершается.

Поскольку хлорэтиламин даже при простом нагревании водного раствора очень быстро разлагается с образованием соляной кислоты, можно полагать, что стабильность системы в смысле прочности связи галогена повышается за счет присутствия карбоксила в аминохлорпропионовой кислоте.

Восстановление *l*-аминохлорпропионовой кислоты до *d*-аланина

Под действием цинка и соляной кислоты при обычной температуре или под действием концентрированного йодистого водорода при 100° аминохлорпропионовая кислота восстанавливается медленно. Значительно легче происходит восстановление под влиянием амальгамы натрия в слабокислом растворе. Для удаления соли натрия мы использовали серную кислоту.

1 г чистой *l*-аминохлорпропионовой кислоты растворяли в 20 мл воды, охлаждали колбу в охлаждающей смеси до частичного замерзания, затем вносили 0,5 мл серной кислоты, примерно 12%-ной, и около 1,3 г по возможности чистой 2,5%-ной амальгамы натрия. При сильном встряхивании быстро использовалась амальгама и образовывалось лишь небольшое количество водорода. Подобную обработку продолжали после повторного замораживания раствора; на протяжении 4 ч расходовалось 64 г амальгамы и 24 мл серной кислоты. С помощью частых капельных проб убеждались, что реакция раствора оставалась слабокислой. После того как было использовано половинное количество амальгамы, начиналось бурное выделение водорода. Необходимо, однако, применять значительный избыток восстановителя, чтобы довести реакцию до конца, так как в противном случае приходится отделять аланин от непрореагировавшей аминохлорпропионовой кислоты, что связано с дополнительными трудностями. В заключение жидкость, еще сохранившую кислую реакцию, встряхивают с сульфатом серебра для удаления хлора; растворенное серебро удаляют из фильтрата сероводородом; затем жидкость выпаривают при давлении 5—10 мм и смешивают при нагревании с четырехкратным количеством абсолютного спирта. После удаления сульфата натрия путем фильтрации, а спирта путем выпаривания при пониженном давлении,

осаждают серную кислоту баритовой водой. При выпаривании фильтрата остается аланин в виде бесцветной кристаллической массы. Его растворяют в небольшом количестве воды и осаждают из профильтрованной жидкости добавлением спирта при нагревании. Выход составляет 0,38 г, или 53% теоретического. В осажденном сульфате натрия обнаруживается, однако, еще значительное количество органического вещества, которое, возможно, отчасти состоит из аланина.

Полученный препарат не содержит хлора. Он обладает точкой плавления и другими свойствами аланина. Для определения оптического вращения используют раствор в нормальной соляной кислоте.

0,1099 г свободной аминокислоты или 0,1550 г хлоргидрата, общий вес раствора 1,7797 г, удельный вес 1,03, вращение (20°, кювета в 1 дм, натриевый свет) на 0,87° вправо. Отсюда: $[\alpha]_D^{20°} = +9,70°$ для хлоргидрата, а для высокочистого солянокислого α-аланина +10,4°. Остаток аминокислоты превращали в медную соль, которая по виду и по содержанию меди представляла собой *d*-аланиновую медь.

0,1453 г вещества дают после прокаливания 0,0477 г CuO.
$(C_3H_6NO_2)_2Cu$ (239,7). Вычислено: Cu 26,59.
Найдено: Cu 26,23.

dl-α-Амино-β-хлорпропионовая кислота

Эта кислота образуется из неактивного сложного эфира серина точно так же, как и активная кислота, с той разницей, что полученный продукт не столь хорошо кристаллизуется. Поэтому его очистка связана с некоторыми трудностями и выход — несколько ниже. Нам представляется излишним приводить здесь полное описание опыта, тем более что мы предпринимали его лишь для того, чтобы не расходовать имеющийся у нас запас труднодоступного активного серина. Мы поэтому дадим здесь лишь краткое описание самого продукта.

Хлоргидрат метилового эфира *dl*-α-амино-β-хлорпропионовой кислоты

Образует тонкие иглы при осаждении с помощью эфира из раствора в метиловом спирте; он плавится при температуре значительно ниже точки плавления активной формы; его точка плавления непостоянна и находится около 134°; плавление сопровождается образованием газа и побурением.

Выход составляет 80—83% теоретического. Анализ соли проводился лишь по осаждаемому с помощью нитрата серебра хлору.

0,1519 г вещества потребляли 8,4 мл 1/10 н. раствор $AgNO_3$.
Вычислено: Cl 20,4.
Найдено: Cl 19,60.

Хлоргидрат *dl*-аминохлорпропионовой кислоты

Кристаллизуется также из метилового спирта при добавлении этилового эфира, выпадая в виде тонких бесцветных игл: он плавится с образованием пены при 172°, предварительно спекаясь.

dl-Аминохлорпропионовая кислота

Эта кислота выпадает в виде микроскопических кристаллов в форме точильного камня при добавлении к водному раствору спирта; кристаллы плавятся с образованием пены при 160°. Эта кислота несколько лучше растворима в воде, чем активная форма; под действием амальгамы натрия и серной кислоты она восстанавливается до рацемического аланина.

Превращение *dl*-аминохлорпропионовой кислоты в *dl*-диаминопропионовую

Для практического опыта служил хлоргидрат аминохлорпропионовой кислоты. Его растворяли в пятикратном количестве водного раствора аммиака, насыщенного при 0°, и нагревали в течение 3 ч при 100°. После выпаривания раствора оставался кристаллический осадок, который растворяли в примерно двойном количестве теплой воды и после добавления нескольких капель соляной кислоты осаждали спиртом. Маслянистый в начале осадок вскоре затвердевал в виде кристаллической массы с точкой плавления и разложения 225° (без поправки); по данным Клебса [5], этот продукт является хлоргидратом *dl*-диаминопропионовой кислоты. После обработки маточного раствора общий выход составил 55% теоретического.

Для анализа соль перекристаллизовывали из небольшого количества воды и высушивали в вакууме над хлористым кальцием.

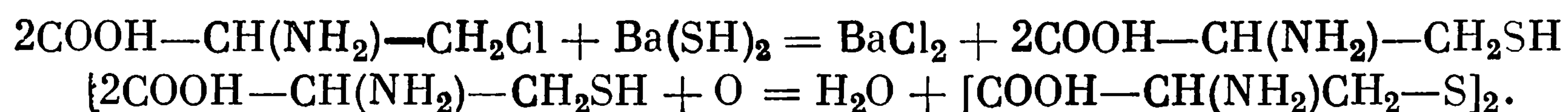
0,0803 г вещества дают (после прокаливания с CaO) 0,0824 г AgCl.
$C_3H_9O_2N_2Cl$ (140,5). Вычислено: Cl 25,22.
Найдено: Cl 25,37.

[5] Z. physiol. Chem., 19, 316.

ПРЕВРАЩЕНИЕ *l*-СЕРИНА В АКТИВНЫЙ ПРИРОДНЫЙ ЦИСТИН*

Оба оптически активных серина и образующиеся из них активные α-амино-β-хлорпропионовые кислоты являются хорошим средством для определения соотношений между стерически различными аминопроизводными пропионовой кислоты. Соотношение между серином и аланином уже установлено. В последнем сообщении уже была намечена возможность распространить тот же метод и на цистин [1].

Мы провели этот опыт с успехом, какого и ожидали. Если водный раствор α-амино-β-хлорпропионовой кислоты (полученной при взаимодействии сложного эфира с пятихлористым фосфором) нагревать в течение 1,5 ч с гидросульфидом бария (до 100°), то произойдет полный выход в раствор галогена; после удаления избытка гидросульфида бария, добавления аммиака и окисления на воздухе из этой жидкости удается выделить цистин. Реакция может быть описана, по-видимому, двумя уравнениями:



$$2COOH{-}CH(NH_2){-}CH_2Cl + Ba(SH)_2 = BaCl_2 + 2COOH{-}CH(NH_2){-}CH_2SH$$
$$2COOH{-}CH(NH_2){-}CH_2SH + O = H_2O + [COOH{-}CH(NH_2)CH_2{-}S]_2.$$

Этот процесс напоминает первый синтез неактивного цистина, выполненный Э. Эрленмейером [2] и основанный на превращении бензоилсерина в бензоилцистеин при сплавлении с пятихлористым фосфором с последующим получением цистина из бензоилсоединения.

Однако новый метод имеет то преимущество, что все превращения быстро протекают при сравнительно низкой температуре и потому могут быть проведены с активными веществами без существенной рацемизации.

При использовании оптически активного природного серина мы получили таким методом активный природный цистин. Это позволяет сделать вывод, что природный цистин в стерическом отношении соответствует природным серину и аланину.

Для серина и аланина мы еще раньше предложили пространственные формулы исходя из их связи с активной глицериновой кислотой [3]. Однако уже тогда мы подчеркивали, что предпосылкой правильности этих формул является правильность формулы, предложенной К. Нейбергом и М. Зильберманом для активной глицериновой кислоты.

За это время Нейберг [4] сам поставил под сомнение правильность своей формулы; следовательно, необоснованным оказались и построенные нами

[1] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 3717.
[2] Ber. chem. Ges., 1903, **36**, 2720; Ann., 1904, **337**, 241.
[3] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 1057, 3717.
[4] Biochem. Z., **5**, 451.

стерические формулы для *l*-серина и *d*-аланина, и возникла необходимость искать новые основания для создания соответствующих конфигураций. Мы надеемся найти их в процессе превращения α-амино-β-хлорпропионовой кислоты в аспарагиновую. Для нас поэтому неважно, что при использовании формулы глицериновой кислоты произошла ошибка — были перепутаны *d*- и *l*-соединения.

Для описываемого опыта были необходимы большие количества рацемического серина. Мы получили их по методу Г. Лейкса и Гейгера[5] из хлорацеталя, или дихлорэтилового эфира; из 5 кг дихлорэтилового эфира было получено 340 г чистого серина.

Для расщепления рацемических соединений на оптические компоненты был использован метод Э. Фишера и Якобса[6].

dl-Цистин из *dl*-α-амино-β-хлорпропионовой кислоты

Мы проводили этот опыт как с кристаллическим сульфгидратом бария, так и непосредственно с раствором, который получали путем внесения сероводорода в баритовую воду; в первом случае мы достигали лучших результатов. Для приготовления твердого сульфгидрата бария в горячий прозрачный раствор кристаллического хлоргидрата бария в равном количестве воды направляли мощный поток сероводорода, раствор при этом нагревали на водяной бане; спустя 3 ч раствор охлаждали, продолжая пропускать газ; отфильтрованную жидкость выпаривали до 1/3 первоначального объема при давлении 15 мм. При этом выпадало большое количество сульфгидрата бария в виде бесцветных кристаллов. После охлаждения в ледяной воде осадок отжимали, промывали небольшим количеством ледяной воды и снова отжимали между двумя листами фильтровальной бумаги. Бесцветный вначале препарат на воздухе быстро становится желтым. Поэтому его лучше всего использовать в свежеприготовленном виде.

Для удобства мы использовали вместо свободной аминохлорпропионовой кислоты ее хлоргидрат. 2 г соли и 10 г свежего сульфгидрата бария помещали в пробирке и охлаждали с помощью охлаждающей смеси; затем вносили в пробирку 20 мл холодной воды и запаивали ее. Это позволяло избежать преждевременного образования сероводорода, который подвергся бы частичному разложению. После того как соль путем встряхивания переводили в раствор, пробирку нагревали в течение 1,5 ч при 100°; слабо помутневший и слегка окрашенный раствор выливали из пробирки, осаждали барий значительным избытком разбавленной серной кислоты (около 20 мл) и отгоняли сероводород путем кипячения при сильно пониженном давлении. После осаждения избытка серной кислоты баритовой водой и выпаривания фильтрата при пониженном давлении оставался бледно-желтый сироп. Его растворяли в 6 мл воды и добавляли к жидкости некоторый избыток аммиака; при этом жидкость слегка нагревалась, приобретала красно-коричневый цвет, и из нее

[5] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 2644.
[6] Ber. chem. Ges., 1906, 39, 2942.

выпадал небольшой осадок. Не фильтруя, через раствор в течение 1 ч пропускали ток воздуха (по методу Э. Эрленмейера)[7]. Причем осадок почти полностью снова исчезал. Отфильтрованную жидкость полностью выпаривали в вакуумном эксикаторе над серной кислотой. Бледно-коричневый осадок содержал, наряду с солями аммония, и цистин. Для его выделения осадок тщательно растирали, добавив 1 мл воды, отжимали, промывали небольшим количеством холодной воды, а затем спиртом и эфиром. Фильтрат после повторного выпаривания давал осадок, содержащий небольшое количество того же продукта. Для полной очистки мы растворяли неочищенный цистин в достаточном количестве холодного 10%-ного водного аммиака и добавляли к профильтрованной жидкости избыток уксусной кислоты. Через некоторое время цистин выпадал в виде бесцветной массы очень мелких кристалликов, которые под микроскопом имели вид сначала мелких сфер, а затем игл или тонких призм. Выход такого очищенного препарата составил в различных опытах 20—25% теоретического. После промывания холодной водой, спиртом и эфиром препарат высушивали для анализа при 100°.

0,1555 г вещества: 0,1721 г CO_2, 0,0733 г H_2O;
0,1118 г вещества: 10,9 см^3 N над 33%-ной KOH (18°, 755 мм);
0,191 г вещества: 0,2332 г $BaSO_4$.
$(C_3H_4O_2NS)_2$ (молекулярный вес — 240,23).
Вычислено: C 29,97; H 5,04; N 11,66; S 26,69.
Найдено: C 30,18; H 5,27; N 11,23; S 26,88.

Эрленмейер получил синтетическим путем рацемический цистин, однако дал лишь очень краткое его описание. Более подробные данные получены из работы К. А. Г. Мернера[8], который описал оптически очень слабоактивный цистин из вещества рога; согласно этому описанию цистин также был в основной своей массе рацемическим веществом.

Полученные нами данные согласуются с данными Мернера. Это касается, с одной стороны, характера кристаллизации, а с другой — растворимости, которая у рацемического соединения значительно выше. Так, для растворения последнего в 10%-ном водном аммиаке требуется всего треть того количества, которое необходимо для растворения чистого активного цистина.

l-Цистин из *l*-α-амино-β-хлорпропионовой кислоты

Активная аминохлорпропионовая кислота, соответствующая природному *l*-серину, была получена описанным ранее способом [9]. Для данного опыта использовали непосредственно хлоргидрат. Его обработку и выделение цистина проводили точно так же, как это было ранее описано для рацемического соединения. Благодаря низкой растворимости активного цистина его выде-

---

[7] Ann., 1904, **337**, 262.
[8] Z. physiol. Chem., 1899, **28**, 605.
[9] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 3717.

ление и очистка встречают значительно меньше трудностей. Выход же оказывается примерно таким же, как и для рацемического соединения. Установить причину потерь нам не удалось.

Для анализа и определения оптической активности препарат также высушивали при 100°, хотя даже после 12-часового стояния в эксикаторе при более высокой температуре он почти не терял в весе.

0,1500 г вещества: 0,1650 г CO_2, 0,0695 г H_2O
$(C_3H_6O_2NS)_2$ (молекулярный вес 240,23). Вычислено: С 29,97; Н 5,03.
Найдено: С 30,00; Н 5,18.

Для определения оптической активности использовали раствор в нормальной соляной кислоте.

0,0739 г вещества; общий вес раствора — 3,8970 г; удельный вес — 1,024 г; вращение (кювета в 1 дм, 20°, натриевый свет) влево на 4,07°. Отсюда: $[\alpha]_D^{20°} = -209,6° (\pm 1°)$.

Для другого препарата, полученного иным способом, было установлено несколько меньшее значение оптической активности, однако оно было примерно того же порядка.

Если сравнить приведенную величину с величиной оптической активности, которую установил Мернер [10] для своих высокоочищенных препаратов, цистина, полученного из белков (от —223 до —224,3°), то можно увидеть, что разница очень невелика, это указывает на слабую рацемизацию; разница не имеет большого значения для конечного результата из-за очень низкого выхода цистина, который для чистого препарата не превышает 25% теоретического.

Мы обнаружили также, что и по другим свойствам нет существенных различий между нашим синтетическим продуктом и природным цистином, полученным из конского волоса. Что касается формы кристаллов природного цистина, то здесь данные расходятся. Согласно большинству наблюдений для этого вещества характерны мелкие, но прекрасно сформированные шестиугольные таблички. При работе с нашим продуктом мы также легко получили такие кристаллы, воспользовавшись для этого солянокислой солью, растворенной в небольшом количестве холодной воды (Гернгросс). При этом через некоторое время цистин выпадал в виде шестиугольных табличек.

Однако и для нашего синтетического продукта мы получали совершенно иные формы кристаллов; например, из аммиачного раствора, к которому добавляли уксусную кислоту, выпадали микроскопические короткие прямоугольные призмы или многоугольные кристаллы.

---

[1] Z. physiol. Chem., 1899, 28, 604; 1901, 34, 207.

ВАЛЬДЕНОВСКОЕ ОБРАЩЕНИЕ И ПРОЦЕСС ЗАМЕЩЕНИЯ *

Вот уже несколько лет я занимаюсь экспериментальным исследованием [1] открытого П. Вальденом [2*] явления изменения конфигурации молекулы при замещении у асимметрического атома углерода в надежде получить новое представление о механизме процессов замещения [2].

Рядом с обращением, обнаруженным Вальденом при взаимопревращениях активной яблочной кислоты и галоген-янтарной, я могу поставить второй процесс — между α-аминокислотой и α-галогензамещенной кислотой. Мне удалось установить, что такая же реакция замещения может протекать стерически по-иному, если произвести небольшие изменения в группе, связанной с асимметрическим атомом углерода.

Поскольку эти результаты особенно важны для понимания вальденовского обращения, я их кратко резюмирую.

1. Влияние бромистого нитрозила. Оно проявляется оптически по-разному в отношении α-аминокислот и их сложных эфиров, например:

d-аланин → (NOBr) → *l*-бромпропионовая кислота; сложный эфир *d*-аланина → (NOBr) → сложный эфир *d*-бромпропионовой кислоты.

Такую же разницу между свободными аминокислотами и их сложными эфирами удалось обнаружить в случаях лейцина [3], аспарагиновой кислоты [4] и фенилаланина [5].

2. Действие окиси серебра на α-галогензамещенные жирные кислоты. Возникающие продукты оптически различны при действии окиси серебра на свободные галогензамещенные жирные кислоты и на их соединения с гликоколлом [6], например:

l-бромпропионовая кислота → (Ag_2O) → *l*-молочная кислота;

l-бромпропионилглицин → (Ag_2O и гидролиз) → *d*-молочная кислота.

3. Действие аммиака. Это взаимодействие протекает в большинстве случаев оптически одинаково для α-галогензамещенных жирных кислот или их сложных эфиров и продуктов соединения с гликоколлом. Важным исключением является, однако, α-бромизовалериановая кислота [7]:

d-бромизовалериановая кислота → (NH_3) → *l*-валин; *d*-бромизовалеригглицин → (NH_3 и глидролиз) → *d*-валин.

---

[1] Ber. chem. Ges., 1896, **29**, 133; 1897; **30**, 2795; 1897, **30**, 3146; 1899, **32**, 1833, 1855.
[2] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 489, 1051; 1908, **41**, 889, 921; 1909, **42**, 1219; 1910 **43**, 2020.
[3] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 502.
[4] *Fischer E.*, *Raske K.*— Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 1052.
[5] *Fischer E.*, *Schoeller W.*— Ann., 1907, **357**, 11, 14.
[6] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 494.
[7] *Fischer E.*, *Scheibler H.*— Ber. chem. Ges., 1908, **41**, 889, 2891.

4. Мак Кензи полагает весьма вероятным, если не точно установленным, аналогичное превращение в случае воздействия пятихлористого фосфора на α-оксикислоты [8].

Так же, вероятно, действуют PCl_5 и PBr_5 на изобутиловый эфир *l*-α-оксимасляной кислоты [9]. В первом случае образуется левовращающий изобутиловый эфир α-хлормасляной кислоты ($[\alpha]_D$—10,5°), а во втором — правовращающий изобутиловый эфир α-броммасляной кислоты ($[\alpha]_D$ + 6,7°). Поскольку, как правило, соединения хлора и брома вращают в одном направлении, напрашивается вывод, что указанные эфиры имеют различную конфигурацию. Чтобы это проверить, нужно снова превратить галоидпроизводные в оксикислоты

Вальден прежде всего установил, что одно и то же обращение может происходить оптически в разных направлениях в зависимости от того, каким агентом оно вызвано; при разложении *d*-хлорянтарной кислоты воздействием окиси серебра он получил *d*-яблочную кислоту, а под влиянием едкого кали — *l*-яблочную кислоту; аналогичные различия были им установлены и для ряда других оснований. К описанному Вальденом явлению можно сейчас добавить много аналогичных [10].

Правда, наблюдались и исключения. Так, на α-бромизовалериановую кислоту окись серебра и щелочи действуют оптически в одном направлении [11].

Новый пример различного воздействия сходных агентов был довольно давно описан Мак Кензи и Клафом [12]. Они показали, что *l*-α-окси-α-фенилпропионовая кислота под действием тионилхлорида превращается в *l*-α-хлор-α-фенилпропионовую кислоту, а под действием пятихлористого фосфора в ее антипод *d*-α-хлор-α-фенилпропионовую кислоту.

Из опытов Мак Кензи следует, что в случае такого обращения не имеет значения, связана ли замещающая группа с асимметрическим атомом углерода вторично или третично.

Единственное замещение, для которого до сих пор не удалось доказать возможности такого обращения,— это замещение аминогруппы гидроксилом под действием азотной кислоты. Однако указанием на возможность такого обращения может служить превращение *l*-валина в активную оксиизовалериановую кислоту [13].

До сих пор мы рассматривали наблюдения, касавшиеся исключительно α-замещенных кислоты. Экспериментальный материал о β-производных значительно более скуден, поскольку эти соединения менее доступны и не так легко вступают в различные взаимодействия, как α-соединения.

---

[8] *McKenzie.* Wren.— J. chem. Soc., 1910, 97, 1356

[9] *Guye, Jordan.*— Bull. soc. chim., 1896, [3], 15, 495.

[10] *Walden P.*— Ber. chem. Ges., [1899], 32, 1833; *Purdie, Williamson.*— Journ. chem. Soc., 1896, 69, 837; *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1907, 40, 493; *McKenzie, Clough.*— J. chem. Soc., 1909, 95, 777; *Lutz O.*— Z. phys. Chem., 1910, 70, 256.

[11] *Fischer E., Scheibler H.*— Ber. chem. Ges., 1908, 41, 2893.

[12] J. chem. Soc., 1910, 97, 2564.

[13] *Fischer E., Scheibler H.*— Ber. chem. Ges., 1908, 41, 2894.

При переводе *l*-β-оксимасляной кислоты в правовращающую β-хлормасляную кислоту и обратном переводе в оксимасляную кислоту под действием окиси серебра или воды не удалось выявить изменения конфигурации [14]; таков же был результат при аналогичной обработке β-фенил-β-оксипропионовой кислоты [15].

Для β-аминомасляной кислоты обращение представляется, напротив, возможным; Г. Шайблер и я в своих наблюдениях, которые будут опубликованы, установил, что оксикислоты, образующиеся под действием азотной кислоты, оптически отличаются от тех оксикислот, которые были получены путем перевода аминокислот в хлормасляные под действием хлористого нитрозила.

Как можно видеть, подобные наблюдения довольно фрагментарны. Они ограничиваются производными кислот, а вместе с тем весьма желательно расширить их, включив другие вещества, не содержащие карбоксила. Я не думаю, что картина вальденовского обращения при этом существенно изменится. Этот процесс представляется мне процессом общего характера, связанным весьма интимно с механизмом процесса замещения. Я полагаю, что при любом замещении у атома углерода новая группа не обязательно должна занять место уходящей — она может с той же степенью вероятности встать на другое место. Проследить за этим можно, конечно, лишь при наличии асимметрического атома углерода. Иными словами, я придерживаюсь того мнения, что вальденовское обращение не следует рассматривать как перегруппировку в обычном смысле; это нормальный процесс, который, как правило, протекает с той же легкостью, как и его противоположность.

Останется ли при замещении конфигурация прежней, или она изменится, наступит ли рацемизация или нет — это зависит, с одной стороны, от характера используемой реакции, а с другой — от природы других групп, связанных с атомом углерода.

Поскольку оптические антиподы обладают одинаковой энергией и потому одинаково стабильны, с энергетической точки зрения возникновение каждого из антиподов равновероятно. То, что оптическая активность сохраняется, можно объяснить исходя только из стерических соображений.

Описанные явления удается, однако, лишь с натяжкой связать с обычным представлением о конфигурации асимметрических молекул, в основе которого лежит стерическая модель атома углерода с четырьмя направленными валентностями, предложенная Кекуле и Вант Гоффом. Эта модель, несомненно, сослужила нам большую службу, поскольку она создает адекватную картину не только оптической изомерии, но и изомерии ненасыщенных и циклических соединений, короче — всей стереохимической статики, как выразился Вернер [3*]. Поэтому я полагаю, что эту модель еще долго будут использовать для такой цели.

Однако при интерпретации рацемизации уже возникают некоторые трудности, так как, если исходить из жесткой модели, рацемизацию можно себе представить лишь как результат «скачка» замещающей группы с одной валентности на другую.

---

[14] *Fischer E.*, *Scheibler H.*— Ber. chem. Ges., 1909, **42**, 1219.
[15] *McKenzie*, *Humphries*.— J. chem. Soc., 1910, **97**, 121.

Чтобы обойти эту трудность, было сделано допущение, что в основе тех изменений положения, которые ведут к рацемизации, могут лежать внутримолекулярные перемещения замещающих групп, происходящие, например, при высоких температурах.

Аналогичным образом пытались объяснить отдельные давно известные случаи рацемизации при замещении, например, гидроксила галогеном, допуская, что сам процесс замещения служит для молекулы «сильным потрясением».

Эти представления не пригодны для интерпретации вальденовского обращения, поскольку трудно объяснить, почему происходит односторонний скачок замещающей группы при превращении оптически активного соединения в его антипод.

Я полагаю, что эту трудность можно обойти двумя путями. Либо надо вовсе отказаться от использования данной модели и удовлетвориться общим представлением об асимметрии соединений в той его форме, которую предложил Ле Бель [16], либо заменить жесткую модель подвижной, как это, насколько мне известно, впервые сделал А. Вернер [17].

Вернер рассматривал сродство не как результат направленных валентностей, а как силу, действующую на все части поверхности из центра атома, которому он приписывал форму шара.

Такое представление, получившее широкое распространение в стереохимии, как убедительно показал Вернер, легко связать с известным постулатом стереохимии, если добавить к нему несколько частных, весьма правдоподобных допущений.

Я хотел бы воспользоваться этим представлением при рассмотрении процесса замещения в соответствии с известными фактическими данными.

Как в свое время предполагал Кекуле, замещению, по-видимому, предшествует соединение взаимодействующих молекул; продукт замещения образуется затем в результате разложения образовавшегося соединения.

Это допущение особенно поддержал А. Михаэль, и, как я уже подчеркивал [18], я считаю его вполне подходящим для объяснения многих случаев.

При разложении таких продуктов соединения (полимолекул) происходит, как я это себе представляю, новая стерическая перестройка замещающих групп у атома углерода. При этом имеются две возможности. Новая замещающая группа встает либо на то же самое место, которое занимала уходящая группа, либо она встает на другое место. Во втором случае у асимметрического атома углерода происходит вальденовское обращение. Одновременно могут осуществляться обе возможности. Это будет означать рацемизацию, которая может быть либо частичной, либо полной. Такое представление вполне согласуется с фактами; при всех замещениях, происходящих при асимметрическом атоме углерода, часть вещества рацемизируется. Как видно из данных имеющихся наблюдений, рацемизацию особенно стимулирует сосед-

---

[16] Bull. soc. chim. 1874, [2], 22, 337.
[17] См.: Lehrbuch der Stereochemie, 1904, S. 15.
[18] Ber. chem. Ges., 1907, 40, 495.

ство фенила [19]; в последнем случае она чаще происходит при реакциях, которые обычно не сопровождаются значительной рацемизацией, например при действии азотной кислоты на α-аминокислоты. Не следует, однако, забывать, что рацемизация может быть и результатом вторичного влияния используемых агентов. Известно, что таким действием обладают сильные галогеноводородные кислоты в отношении активных α-галогенкарбоновых кислот. Наиболее замечательный пример этого я наблюдал при синтезе оптически активного сложного эфира α-триметиламинопропионовой кислоты из сложного эфира d-α-бромпропионовой кислоты и триметиламина; этот продукт даже в холодном спиртовом растворе в течение нескольких часов полностью рацемизировался при избытке триметиламина [20].

Однако случаи, когда рацемизация исключительно или в большей мере происходит вторично, я считаю редкими. Частичная рацемизация, которая действительно наблюдается, должна происходить непосредственно при процессе замещения.

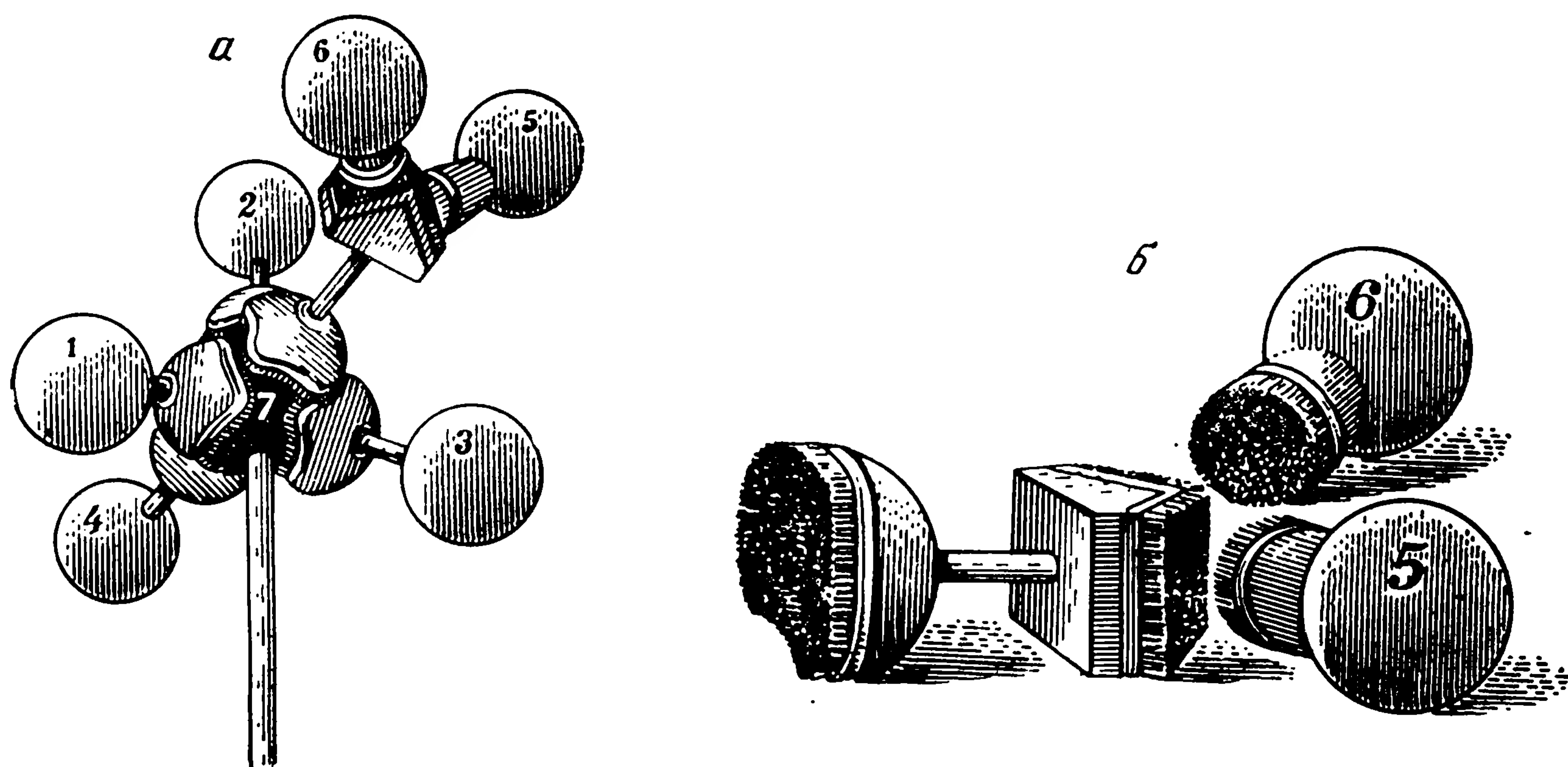
Чтобы лучше объяснить развиваемую мной точку зрения, я воспользуюсь следующей моделью. Роль атома углерода выполняет небольшой деревянный шарик, снабженный проволочной щеточкой. Замещающие группы представлены полыми целлулоидными шариками разного цвета. Они укреплены с помощью деревянных палочек на пробковой пластинке, также снабженной проволочной щеточкой. Благодаря этому каждую замещающую группу можно легко прикрепить к любому участку атома углерода и легко снять. Если поверхности прикрепления столь велики, что они занимают основную часть поверхности шара, изображающего атом углерода, то этим предупреждается спонтанное изменение пространственного расположения замещающих групп. Можно, однако, легко себе представить, что одновременно и в одном направлении произойдет смещение всех четырех замещающих групп на поверхности шара, имитирующего атом углерода, или что отдельные замещающие группы совершают разнообразные движения вокруг какого-то равновесного положения. Подобные соображения в том виде, в каком они были подробно представлены Кнёвенагелем, не имеют, однако, существенного значения для рассматриваемого здесь вопроса и вообще кажутся мне преждевременными.

Образование продукта соединения с участием так называемых побочных валентностей можно представить на модели так, как это показывает рисунок (*б*); для этого пробковая пластинка имеет кроме щеточки укрепленную на палочке площадку. С помощью щеточки эта площадка может быть фиксирована на атоме углерода. На щеточках, расположенных на противоположном конце, можно укреплять присоединяющиеся молекулы.

Для примера я избрал превращение активной α-бромпропионовой кислоты в соответствующую активную аминокислоту под действием жидкого аммиака. Я считаю, что продукт соединения состоит из одной молекулы α-бромпропионовокислого аммиака и одной молекулы аммиака. Схема представлена

---

[19] *Fischer E., Weichold O.*— Ber. chem. Ges., 1908, 41, 1294; *McKenzie, Clough.*— J. chem. Soc., 1908, 93, 811.
[20] Ber. chem. Ges., [1907], 40, 5007.



ниже. Шарики 1, 2, 3 и 4 обозначают четыре группы, присоединенные к асимметрическому атому углерода H, Br, CH_2 и $COONH_4$, которые могут участвовать в процессе замещения. Они прикреплены к углероду с помощью побочной валентности. Рисунок (*б*) четко иллюстрирует расположение присоединяемых групп. Впрочем, я полагаю, что присоединение NH_3 к углероду не является необходимым условием происходящего; мы принимаем это лишь для простоты.

Когда галоген отщепляется от углерода и переходит в ионизированную форму, то на его место может встать либо амид, причем конфигурация не изменится, либо одна из трех других замещающих групп, освобождая таким образом свое место для амида. В этом случае происходит вальденовское обращение. Если, наконец, одновременно осуществляются оба процесса, происходит полная или частичная рацемизация.

Если продукт присоединения образуется не из одинакового числа молекул, а при других соотношениях, например одна молекула соли бромзамещенной жирной кислоты и две молекулы аммиака, в наших рассуждениях ничего существенно не меняется.

Если представить себе разложение продукта присоединения, как это считалось привычным, с образованием аминокислоты и соляной кислоты, то и при этом ничего не изменится в моих рассуждениях. Наконец, остается еще одна возможность: отщепление соляной кислоты путем соединения галогена с водородом, связанным с атомом углерода, при этом асимметрия может сохраниться благодаря тому, что образовавшееся свободное место асимметрически заполнится частью уже связанного аммиака. Однако такое представление я не считаю правильным, так как оно не применимо к тем случаям, когда атом углерода не содержит больше ни одного связанного водорода.

Так, например, по данным К. В. Розенмунда [21], диэтилбромуксусная кислота $(C_2H_5)_2CBrCOOH$ точно так же, как и другие замещенные α-бромжир-

[21] Ber. chem. Ges., 1909, **42**, 4470.

ные кислоты, под действием аммиака в метиловом спирте превращается в соответствующую α-аминокислоту $(C_2H_5)_2C(NH_2)$—COOH. Само собой разумеется, такой результат противоречит и метиленовой теории, столь упорно защищаемой Нефом, к которой я еще вернусь в конце данного сообщения.

Приведенная выше интерпретация образования активных аминокислот из галоидных соединений может быть с некоторыми модификациями распространена и на другие замещенные соединения с асимметрическим атомом углерода. Насколько мне представляется, такая интерпретация не противоречит ни одному из известных до сих пор наблюдений.

К сожалению, экспериментальные данные относительно образования продуктов присоединения, предшествующего замещению, весьма скудны. В одном случае при воздействии на аспарагиновую кислоту и ее сложный эфир бромистым нитрозилом удалось выделить в качестве промежуточного продукта дибромид хлористой аспарагиновой кислоты (или ее эфира) [22], однако благодаря этому мы узнали лишь о части протекающего на самом деле процесса, так как, несомненно, при дальнейшем воздействии бромида нитрозила образуются другие промежуточные продукты, выделить которые до сих пор ни разу не удавалось.

Было бы, конечно, весьма желательным научиться выявлять образование таких нестойких соединений. Можно, пожалуй, надеяться получить ценные данные с помощью так называемого термического анализа, который сослужил такую хорошую службу в неорганической химии и который был уже использован и в органической химии Гюйе и его учениками, а также Й. Шмидлином. Возможно, этот анализ удастся производить в комбинации с оптическим наблюдением за процессом. Мне больше всего импонировали бы новые методы выделения и изучения свойств промежуточных продуктов. Однако подобное положение уже давно высказал Кекуле, но тем не менее еще очень далеко до его исполнения.

Существует еще один неприятный пробел в наших фактических знаниях.

Поскольку для обнаружения вальденовского обращения всегда необходимы две различные замещающие группы, остается невыясненным, при каком процессе происходит изменение конфигурации. До сих пор ни разу не удалось с точностью ответить на этот вопрос, так как все приводимые Вальденом и мною обоснования не выдерживали серьезной критики.

В новых случаях изменения конфигурации обстоятельства еще более запутаны, чем при многократно обсуждавшихся вопросах, касающихся структуры производных бензола. Поэтому все выводы относительно конфигурации оптически активных веществ, сделанные до сих пор на основании замещений при асимметрическом атоме углерода, являются неточными, и моя вера в то, что в ближайшем будущем удастся построить единую стерическую систему для всех этих веществ, оказывается сильно поколебленной.

Лишь по мере накопления экспериментального материала возможно удастся постепенно найти определенные закономерности. Пока трудно сказать, в какой мере поможет этому изучение оптических свойств.

---

22 *Fischer E., Raske K.*— Ber. chem. Ges., 1907, 40, 1056.

Наш опыт, как мне кажется, объясняется неудачами, которые преследовали Вислиценуса [4*], пытавшегося исследовать конфигурацию ненасыщенных соединений и образованных из них путем присоединения галогена или галогеноводорода насыщенных соединений, переход ненасыщенного соединения в насыщенное в стерическом отношении можно сравнить с процессом замещения при асимметрическом атоме углерода.

Когда, например, в случае присоединения брома к фумаровой кислоте образуются две неактивные дибромянтарные кислоты СООН—СНВr—СНВr—СООН в неравных количествах, то это, по-моему, соответствует частичной рацемизации, наступающей при реакции замещения у асимметрического атома углерода в случае оптически активного вещества. Из связи с фумаровой кислотой нельзя сделать вывод, какую конфигурацию имеет каждое из двух бромистых соединений; такой вывод невозможен и на основании взаимоотношений с виноградной или мезовинной кислотами, так как при замещении галогена гидроксилом снова может произойти изменение конфигурации.

А. Вернер и Я. Г. Вант-Гофф [23] высказали предположение, что при переходе от ненасыщенных соединений к насыщенным различные отклонения от нормы наступают лишь при включении галогенов или галогеноводорода, поскольку включение гидроксила при окислении перманганатом не ведет к возникновению изомерии. Превращение фумаровой и малеиновой кислот в виноградную и соответственно мезовинную действительно происходит вполне закономерно и, как известно, служит хорошим подтверждением стерических формул фумаровой и малеиновой кислот.

Однако мой нынешний опыт заставляет меня предостеречь от обобщений, основанных на этом случае, и не считать, что включение гидроксила всегда сопровождается нормальным процессом, т. е. происходит без изменений конфигурации.

Далее я покажу, что для группы терпена уже сейчас известны включения, когда присоединение гидроксила по месту двойной связи ведет к образованию изомеров.

В своих собственных исследованиях конфигурации сахаров и соответствующих кислот и спиртов я инстинктивно избегал реакций, при которых происходило бы замещение при асимметрическом атоме углерода.

Именно этому счастливому обстоятельству я обязан тем, что до сих пор не было фактов, которые противоречили бы стерическим формулам сахаров. На том же основании я считаю безупречными принадлежащие мне и Раске [24] выводы, касающиеся стерических взаимоотношений между активными аланинами, серинами и цистинами. Поэтому я настоятельно рекомендую данный метод для всех подобных случаев. К сожалению, он оказывается несостоятельным в тех случаях, когда вещества, имеющие различные группы у одного и того же асимметрического атома углерода, сопоставляются по их конфигурации.

В заключение мне хотелось бы рассмотреть вопрос о замещениях при асимметрическом атоме углерода у оптически активных веществ с нескольки-

---

[23] Die Lagerung der Atome im Raume. 3 Aufl., 1908, S. 103.
[24] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 3717; 1908, **41**, 893.

ми асимметрическими атомами углерода. Если при этом образуется лишь один продукт, то его конфигурация либо неизменна, либо изменена по типу полного вальденовского обращения. Если же образуется смесь из двух изомеров, которые не являются, однако, оптическими антиподами, то это соответствует частичной или полной рацемизации веществ с одним асимметрическим атомом углерода.

Для группы сахаров имеется мало материала, чтобы рассматривать этот вопрос. Сюда относится взаимодействие азотной кислоты с глюкозамином и глюкозаминовой кислотой, при котором образуются продукты различной конфигурации. В одном случае образуется так называемая хитоза, которая под действием брома превращается в хитоновую кислоту, а в другом — хитаровая кислота, которую я считаю стереоизомером хитоновой кислоты. Здесь, вообще говоря, следует отметить, что выход обеих кислот оставляет желать лучшего и что вполне возможно одновременное образование некристаллизующихся изомеров.

Другой случай представляет разложение стереоизомерных пентаацетилпроизводных глюкозы под действием галогеноводорода. При действии иодистого водорода в растворе ледяной уксусной кислоты оба изомера теряют по одному ацетилу с образованием одинаковых ацетоиодглюкоз [25]. Я могу добавить, что, как показывают мои новые данные, применение бромистого водорода, в ледяной уксусной кислоте, а также жидкого хлористого водорода приводит к таким же результатам.

Выход и в этом случае неколичественный, и поэтому можно предположить образование небольшого количества какого-то изомерного продукта, который мы не улавливаем. Как бы то ни было, происходит изменение конфигурации.

Другие примеры относятся к группе терпена.

Давно известен и во всех учебниках стереохимии приводится факт одновременного образования α- и β-нитроанилидов из α-нитрозохлорида лимонена, который был описан О. Валлахом.

Превосходный знаток литературы о терпенах — Ф. В. Земмлет, к которому я обратился за справкой, указал мне еще на целый ряд аналогичных случаев; часть из них я здесь приведу.

1. Борнеол при взаимодействии с соляной кислотой или PCl_5 дает смесь борнил-хлорида и изоборнил-хлорида, которые, по всей вероятности, представляют собой стереоизомеры.

2. При окислении ментена (ментоментена) перманганатом Г. Вагнер [26] наряду с другими продуктами получил гликоколл, который частично выпадал в виде хорошо сформировавшихся кристаллов, а частично оставался жидким. Сам Вагнер не высказал определенного мнения по вопросу о том, не образуются ли здесь два изомерных вещества. Его сотрудник — С. Толочко [27], однако, рассматривал обе эти формы как физические изомеры. Если это мнение окажется справедливым, то здесь перед нами интересный пример

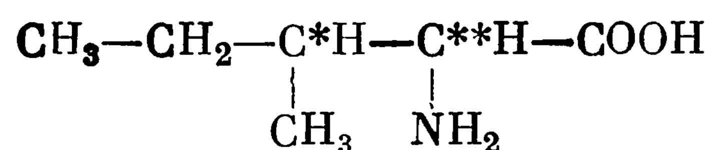
[25] *Fischer E.*— Ber. chem. Ges., 1910, 43, 2535.
[26] Ber. chem. Ges., 1894, 27, 1636.
[27] Chem. Zentralblatt, 1895, I, 543.

образования двух стереоизомерных форм, возникающих в результате присоединения двух гидроксилов по месту двойной связи углеродного соединения.

З. Мойхо и Зенковский [28], производившие окисление камфена перманганатом, получили кроме уже описанного Г. Вагнером [29] камфенгликоля соединение, содержавшее меньше на два атома водорода — $C_{10}H_{16}O_2$; они сочли его оксиоксидом с одним гидроксилом и одним индифферентным кислородом.

Поскольку гликоль не способен превращаться в оксиоксид и так как из обоих веществ при дальнейшем окислении образуются две кислоты — $C_{10}H_{14}O_3$, из которых плавящаяся при низкой температуре способна превращаться в другую, вполне вероятно, что камфенгликоль и оксиоксид образуются в результате стерически различного положения гидроксила у ненасыщенной группы камфена.

Важной отправной точкой для дальнейшего изучения данного вопроса может служить подробное исследование изолейцина



в котором один асимметрический атом углерода, обозначенный звездочкой (*), несет индифферентную группу, а другой, обозначенный двумя звездочками (**) — реакционноспособную аминогруппу. Уже в прежней своей работе, написанной совместно с Шайблером [30], я обратил внимание на аналогию с валином; и действительно, наши предположения, касающиеся его поведения в смысле вальденовского обращения, были подтверждены в опытах Абдергальдена, Хирша и Шулера [31], в которых было доказано превращение в соответствующую бромзамещенную жирную кислоту под действием хлористого нитрозила и обратное превращение бромистого соединения в аминокислоту.

Само собой разумеется, следует считаться с возможностью изменения конфигурации, происходящего при процессах замещения в живом организме, например при замещении аминогруппы гидроксилом и наоборот.

Для объяснения взаимного превращения изомерных производных этилена, таких, например, как фумаровая и малеиновая кислоты, были выдвинуты разнообразные гипотезы, обзор которых можно найти в руководстве Вернера.

По-моему, эти реакции в определенном отношении напоминают те явления, которые наблюдаются при конфигурационных превращениях оптически активных веществ. Это особенно относится к тем превращениям ненасыщенных соединений, которые возникают под действием агентов, обладающих каталитическими свойствами.

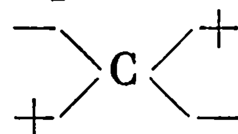
Если допустить, что временное присоединение катализатора происходит не так, как полагал Вислиценус, с исчезновением двойной связи, а по типу присоединения Кекуле (полимолекулярное) — к одному или обоим связанным двойной связью α-атомам, при последующем отщеплении может про-

[28] Ann., 1905, **340**, 17.
[29] Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2307.
[30] Ber. chem. Ges., 1908, **41**, 893.
[31] Ber. chem. Ges., 1909, **42**, 3402.

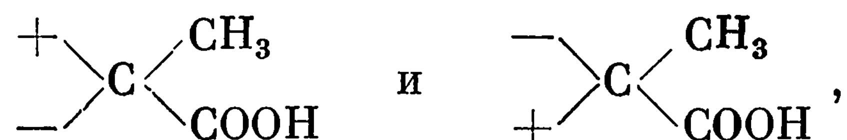
изойти такое изменение конфигурации, которое аналогично вальденовскому обращению при процессах замещения. Это легко себе представить, воспользовавшись моделью из шариков.

Наконец, я хотел бы воспользоваться случаем и сделать замечание по поводу метиленовой теории Нефа. Еще три года назад в своем первом сообщении [32], посвященном вальденовскому обращению, я указывал на то, что если бы гипотеза Нефа, постулирующая образование промежуточной группы CH_3—C—COOH, была правильной, то при действии аммиака на активную α-бромпропионовую кислоту возникал бы только рацемический аланин, поскольку в приведенной группе атомов асимметрия исчезает.

Чтобы отклонить это возражение против своей теории, Неф [33] предложил вспомогательную гипотезу. Он теперь считает, что не все валентности углерода равноценны; они образуют равноценные пары. Обозначив валентности, как это принято в электричестве, знаками плюс (+) и минус (—), он получил для атома углерода следующие картины валентности:



Соответственно он так изображает две различные ненасыщенные карбоновые кислоты:



из которых при присоединении аммиака должны образоваться два различных оптически активных аланина. Совершенно очевидно, что данная гипотеза вызвана к жизни необходимостью «спасти» метиленовую гипотезу, так как до сих пор я не знаю ни одного факта, который указывал бы на различия валентности углерода. Если бы гипотеза Нефа была справедлива, то из приведенных выше карбоновых кислот должны были бы образоваться две стереоизомерные пропионовые кислоты или аналогичные вещества, поскольку оба атома водорода по-разному связаны. Мне кажется, что Неф не подумал о таком последствии, вытекающем из его гипотезы. Если же он действительно, вопреки основным положениям нынешней стереохимии, полагает, что у двух одинаковых замещенных возможна асимметрия атома углерода, то он должен был бы привести этому экспериментальные доказательства вместо беспочвенных спекуляций. Не сделав этого, вряд ли он может ожидать, что его гипотеза будет принята коллегами [34].

---

[32] Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 496.

[33] J. Amer. Chem. Soc., 1908, **30**, 645.

[34] Дополнение: к моменту выхода этой статьи в Ber. chem. Ges., 1911, **44**, 873 появилась работа А. Вернера «О пространственных изменениях при взаимодействиях стереоизомерных соединений», в которой на основании совершенно иного экспериментального материала сделаны аналогичные выводы о процессах замещения. Вернер был настолько любезен, что прислал мне копию своей статьи сразу же после отправления ее в редакцию.

Совпадение наших выводов, сделанных на основании совершенно различных наблюдений, представляется мне хорошим признаком их правильности.

ДОПОЛНЕНИЕ К СООБЩЕНИЮ «ВАЛЬДЕНОВСКОЕ ОБРАЩЕНИЕ И ПРОЦЕСС ЗАМЕЩЕНИЯ»*

Из признания того, что вальденовское обращение не является каким-то исключительным случаем, а может носить общий характер, я прихожу к выводу об ошибочности существовавшего до сих пор стереохимического понимания процесса замещения; дело в том, что основанное на использовании жестких стерических моделей представление, согласно которому замещение уходящей группы новой группой не сопровождается изменением конфигурации всей молекулы, так мало соответствует фактам, что от него, по-моему, следует отказаться. Я предложил вместо него другое объяснение процесса замещения и воспользовался для иллюстрации объемной моделью. После моей публикации я получил ряд частных сообщений, в большинстве своем одобрительных, но отчасти и скептических. В ответ последним я хотел здесь подчеркнуть, что мое изложение было в значительной мере критическим. Я считал необходимым выступить против укоренившихся, но ни разу не обоснованных фактами стереохимических представлений о процессах замещения и прежде всего обратить внимание на неточность всех определенных конфигураций, касающихся процесса замещения у несимметричного атома углерода. Это ни в коей мере не потрясает основ стереохимии в том, что имеет отношение к статике молекул и что мне здесь хотелось бы еще раз подчеркнуть.

Мои результаты в ряде пунктов смыкаются с выводами, которые одновременно со мной сделал А. Вернер на основании совершенно иного экспериментального материала. Я должен также указать на то, что мое объяснение процесса замещения — это в сущности развитие тех взглядов, которые были кратко высказаны в опубликованном четыре года назад первом сообщении, посвященном вальденовскому обращению [1].

Наблюдения, касающиеся изменений конфигурации, связанных с асимметрическим атомом углерода, можно сравнить, как я уже показал, с данными о переходе ненасыщенных соединений в насыщенные; дело в том, что устранение двойной связи путем присоединения двух других атомов или групп атомов с образованием асимметрического атома углерода также можно рассматривать как особый вид замещения. Тот факт, что в этом случае на-

---

[1] Ber. chem. Ges., 1907, 40, 495. За это время мое внимание неоднократно привлекали другие указания на это явление. Хотя они в значительной мере отличаются от моих представлений, я считаю необходимым для полноты изложения здесь их привести: *Wegscheider R.*, *Franke E.*— Monatsh. Chem., 1907, 28, 98; далее: *Gadamer J.* Uber Racemisation, Jaresber. Schles. Ges. vaterl. Kultur, Naturwiss. Sektion. Sitzung. 26, Juli 1910.

ступают изменения конфигурации, был отмечен давно в критических замечаниях А. Михаэля к выводам И. Вислиценуса [2].

На примере фумаровой кислоты, из которой путем присоединения брома образуются неактивные дибромянтарные кислоты (в неравных количествах), я показал, что этот процесс соответствует частичной рацемизации, которая происходит при процессе замещения у несимметрического атома углерода активного вещества, так что и здесь имеет место совершенно такое же явление, как и при вальденовском обращении. Тем не менее я не считаю возможным отнести все подобные изменения конфигурации к вальденовскому обращению, как это недавно сделал Мак Кензи [3], поскольку я оставляю этот термин для обозначения совершенно конкретного явления — превращения оптически активного соединения в его антипод.

Кроме того, в той же работе я указал, что ни на основании образования дибромянтарных кислот путем присоединения брома к фумаровой или малеиновой кислоте, ни из их превращения в виноградную или мезовинную кислоты нельзя сделать точного заключения об их конфигурации.

Все изложенное заставило меня предпринять новые исследования конфигурации дибромянтарных кислот и поручить в начале мая нынешнего года Дональду ван Слайку [2*] провести расщепление обеих дибромянтарных кислот с помощью бруцина или другого оптически активного основания с целью выяснить, какая из них соответствует мезовинной кислоте, а какая — виноградной. Эти опыты уже проводились, когда появилось предварительное сообщение Мак Кензи, который занимался тем же вопросом. Им было показано, что конфигурация обеих добромянтарных кислот обратна той, какая была принята до сих пор; дибромянтарная кислота, образующаяся в качестве главного продукта из малеиновой кислоты, расщепляется на два оптических компонента и соответствует, стало быть, виноградной кислоте.

Тот же результат, что и у Мак Кензи, недавно получил Б. Холмберг [4], который уже в феврале нынешнего года послал в Journ. f. prakt. Chem. подробное сообщение о свойствах дигалогенянтарных кислот и совершенно независимо пришел к мысли о возможности выяснить конфигурацию дибромянтарных кислот путем их расщепления на оптически активные компоненты.

Можно попытаться рассмотреть изменение конфигурации в этом и аналогичных случаях как исключение, приписав их специфическому действию галогена, как это и предложили А. Вернер и Я. Вант-Гофф. Исходя из данных нашего опыта и вытекающих из него выводов я не могу присоединиться к этому мнению [5]. Поэтому я предостерегаю от попытки рассматривать превращение ненасыщенных соединений, отчетливо наблюдаемое в случае фумаровой и малеиновой кислот, как общую реакцию, протекающую без изменений конфигурации.

---

[2] J. prakt. Chem., 1888, 38, 6; 1889, 40, 29; 1891, 43, 587; 1892, 46, 209, 381; 1895, 52, 289; 1907, 75, 105.
[3] Proc. Chem. Soc., 1911, 150.
[4] J. prakt. Chem., 1911, 84, 145. Svensk kem. tidsk., 1911, N 5.
[5] Ann., 1911, 381, 135.

Иллюстративных примеров мне не удалось найти в литературе, а оба случая, касающиеся группы терпенов — окисление ментена и камфена, на которые я указывал, свидетельствуют лишь в известной мере о возможности возникновения второго изомера. Между тем Чугаев [3*] из Санкт-Петербурга в личном сообщении обратил мое внимание на то, что упомянутый мной случай возникновения двух гликолей из ментена, которые в короткой заметке С. Толочко, опубликованной в Zentralblatt, рассматривались как физические изомеры, не может считаться доказанным, о чем свидетельствует подробное сообщение этого автора, опубликованное в 1897 г. Кроме того, как совершенно правильно заметил Чугаев, даже и образование двух изомеров в этом случае не было доказательством того, что присоединение гидроксилов происходит частично в *цис*-, а частично в *транс*-форме. Поэтому окисление ментена не имеет никакого значения для обсуждаемого мною вопроса[6].

Во втором приведенном мной случае — окислении камфена — дело обстоит несколько по-иному, но столь же запутано, так что я никогда не рассматривал его как однозначное свидетельство правильности своего предположения. Тем временем я прилагал усилия к тому, чтобы с помощью ряда опытов — окисления цимтамида и циннамоилглицина — найти более веские доказательства своего предположения. Как видно из приводимых ниже экспериментов, и здесь удалось выделить лишь по одному диоксипроизводному. Следует учесть большие трудности, с которыми пришлось столкнуться при этих экспериментах, обусловленные низкими выходами и большим количеством побочных продуктов; я не теряю надежды, что в будущем нам удастся получить стереоизомерные соединения и при побочных окислительных процессах. Я бы сам продолжил эти опыты, если бы мне не удалось найти в литературе другие наблюдения, которые с несомненностью доказывают, что образование стереоизомерных насыщенных соединений из ненасыщенных может происходить и в отсутствие галогенов. Речь идет при этом о восстановлении ненасыщенных кислот диалкилфумаровой. Один пример — это восстановление тетрагидрофталевой кислоты, при котором, по данным А. Байера [7], образуются две стереоизомерные гексагидрофталевые кислоты. Здесь можно, однако, возразить, что при условиях этого эксперимента, предусматривающих многочасовое кипячение с амальгамой натрия, изменение конфигурации могло произойти либо у еще ненасыщенной кислоты, либо после — у гексагидрофталевой.

Эта возможность, однако, исключается наблюдением Р. Фиттига [8] над восстановлением диметилфумаровой кислоты в *S*-диметилянтарную. При этом превращение происходит на 58% в плавящейся при высокой температуре, а на 39% в плавящейся при низкой температуре диметилянтарной кислоте.

Эта операция проводится при обычной температуре с охлаждением ледяной водой и многократной нейтрализацией щелочи серной кислотой. Фиттиг

---

[6] Чугаев указал мне также на то, что не только приведенный мной борнеол, но и *l*-ментол при взаимодействии с пятихлористым фосфором дают два хлорида — $C_{10}H_{19}Cl$, которые, весьма вероятно, являются стероизомерами.

[7] Ann., 1890, **258**, 218.

[8] Ann., 1898, **304**, 178.

указал, что диметилфумаровая кислота даже при десятичасовом кипячении с 20%-ной NaOH лишь в очень малом количестве (всего 8%) превращается в изомерные пироцинхоновую и метилитаконовую кислоты.

Здесь перед нами типичный пример образования двух стереоизомерных продуктов восстановления из одной ненасыщенной кислоты, который может служить доказательством того, что способность образовать стереоизомерные продукты присоединения в реакциях с ненасыщенными веществами типа фумаровой кислоты присуща не только галогенам.

По способу образования нельзя установить, какую конфигурацию имеют обе диметилянтарные кислоты. Чтобы решить этот вопрос, необходимо, как и в случае с дибромянтарными кислотами, выяснить, какая из кислот поддается расщеплению на оптически активные формы. Я намереваюсь сам провести эти опыты. Интересно далее применить другие восстановители, например водород с такими катализаторами, как палладий или платина, и посмотреть, можно ли при этом также получить обе стереоизомерные диметилянтарные кислоты.

Примером того, что присоединение водорода может происходить стерически неодинаково в зависимости от примененного восстановителя, может служить фенилпропиоловая кислота. При кипячении этой кислоты с цинковой пылью и ледяной уксусной кислотой Аронштейн и Холлеман [9] получили обычную коричную кислоту. Такое же наблюдение сделали К. Либерман и Г. Труксес [10] при кипячении с цинком и спиртом. Гидробромид фенилпропионовой кислоты при аналогичной обработке дает аллокоричную кислоту [11].

Как следует из приводимого ниже опыта, фенилпропиоловая кислота уже при обычной температуре медленно превращается под действием цинковой пыли и 50%-ной уксусной кислоты в присутствии небольшого количества платины в коричную кислоту, причем превращение это происходит, по-видимому, первично, т. е. не через промежуточный этап — образование аллокоричной кислоты.

В противоположность этим данным, К. Пааль и В. Хартман [12] сообщают, что при восстановлении фенилпропиоловой кислоты водородом в присутствии коллоидного палладия они получили только аллокоричную кислоту, т. е. изокоричную; они видят в этом свидетельство маленоидной природы аллокоричной кислоты, тогда как Аронштейн и Холлеман относят это к коричной кислоте.

Я придерживаюсь того мнения, что оба эти заключения недостаточно обоснованы и что при превращении ацетиленовых соединений в производные этилена в стерическом отношении происходит то же самое, что и при переходе этиленовых соединений в насыщенные вещества с асимметрическим атомом углерода. Для реакции присоединения галогенов давно известно, что фенилпропиоловая кислота дает оба стереоизомера дибромкоричных кислот. При присоединении водорода не удавалось, правда, наблюдать одновременное об-

[9] Ber. chem. Ges., 1899, **22**, 1181.
[10] Ber. chem. Ges., 1909, **42**, 4659.
[11] *Liebermann*, *Scholz*.— Ber. chem. Ges., 1892, **25**, 951.
[12] Ber. chem. Ges., 1909, **42**, 3930.

разование коричной и аллокоричной кислот, но зато была отмечена поразительная разница в результатах при использовании различных восстановителей.

Опыт исследований с использованием фенилпропионовой и диметилфумаровой кислот, как мне кажется, учит тому, что всевозможные определения конфигурации, основанные на результатах перехода ненасыщенных соединений в насыщенные, столь же неточны, как и те, которые основаны на результатах замещений при асимметрическом атоме углерода. Поэтому я полностью присоединяюсь к тем сомнениям, которые высказал А. Михаэль по поводу представлений И. Вислиценуса.

Однако мне кажется, что нет оснований из-за этого совсем отказываться от стереохимии ненасыщенных соединений.

Здесь можно сказать то же самое, что и о насыщенных соединениях. Полученные до сих пор факты ни в коей мере не потрясли основ стереохимической статики; последняя по-прежнему дает наиболее правильную картину изомерии этого класса соединений.

Превращение амида коричной кислоты в амид фенилглицериновой кислоты

К раствору из 6 г амида коричной кислоты в 750 куб. см ацетона, охлажденному до —10, —15° в течение одного часа, при встряхивании добавляли по каплям раствор из 5 г перманганата калия в 100 куб. см воды; встряхивание при продолжающемся охлаждении производили еще в течение $^3/_4$ ч, пока раствор полностью не обесцвечивался. Три такие окислительные смеси, соответственно 18 г амида коричной кислоты, сливали вместе, фильтровали или центрифугировали и осадок пиролюзита промывали ацетоном. После упаривания раствора при пониженном давлении сначала выпадал осадок неизменного амида коричной кислоты, примерно 8 г. Осадок, оставшийся после полного выпаривания маточного раствора, кипятили с 200 куб. см ацетона, после чего нерастворенным оставался сильнощелочной продукт в количестве 3 г. Раствор ацетона образовывал после выпаривания почти беззольный осадок, который содержал еще 1 г амида коричной кислоты. Для его удаления производили растворение вещества в 100 куб. см теплой воды, раствор оставляли на длительное время при 0°, выпаривали фильтрат, а осадок перекристаллизовывали из теплого спирта. В результате получали 1,3 г амида фенилглицериновой кислоты, кристаллизующегося в виде бесцветных микроскопических широких почти прямоугольных пластинок. Макроскопически он образует серебристые листочки. Маточный раствор подвергали повторной кристаллизации; общий выход составил 1,8 г, или 10% взятого амида коричной кислоты, из которого, однако, половина оставалась неизменной. Нерастворимый в ацетоне, содержащий щелочь осадок содержал также кислоты, которые не были подробно исследованы. Кроме того, при окислении отмечался запах бензальдегида.

Амид фенилглицериновой кислоты плавился при 159—160° (с поправкой 161—162°). В воде, спирте, ацетоне он при нагревании хорошо растворяется,

а на холоду при достаточной концентрации кристаллизуется. Водный раствор имеет нейтральную реакцию и при кипячении со щелочами быстро дает аммиак, к которому примешивается запах, напоминающий бензальдегид. Для анализа его высушивали при 100° и давлении 15 мм над пятиокисью фосфора.

0,1416 г дают 0,3085 CO_2 и 0,0784 H_2O;

0,1429 г давали 9,4 куб. см газообразного азота над 33%-ной KOH при 19° и 764 мм.

$C_9H_{11}O_3N$. (181,1). Вычислено: C 59,64; H 6,12; N 7,74.

Найдено: C 59,61; H 6,20; N 7,63.

Омыление амида фенилглицериновой кислоты

1 г амида кипятили с раствором из 2,7 г кристаллического барита в 50 куб. см воды. При этом улетучивалось большое количество аммиака и появлялся запах, напоминающий запах бензальдегида. Когда спустя примерно полчаса образование аммиака прекращалось, барит удаляли добавлением точно подсчитанного количества серной кислоты; фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а бесцветный кристаллический осадок переводили в спирт. После добавления к спиртовому раствору петролейного эфира появлялся кристаллический осадок (0,6 г), обладающий свойствами плавящейся при высокой температуре фенилглицериновой кислоты. Точка плавления, которая была сначала 138—139°, после перекристаллизации из ацетилентетрахлорида, повышалась до 139—140°. Препарат кристаллизовался в виде табличек. Для анализа его высушивали в вакууме над P_2O_5 при 100°.

0,1421 дают 0,3067 CO_2 и 0,0704 H_2O.

$C_9H_{10}O_4$ (182,08). Вычислено: C 59,31; H 5,54.

Найдено: C 58,86; H 5,54.

Несмотря на разницу в содержании углерода, я считаю, что полученный препарат представляет собой фенилглицериновую кислоту и именно в ее плавящейся при высокой температуре форме (точка плавления 141°), которая образуется из коричной кислоты под действием перманганата [13].

Превращение циннамоилглицина в фенилглицеринилглицин—(C_6H_5)CHOH—CHOH—CO—NHCH$_2$COOH

К раствору из 8,2 г циннамоилглицина [13] в 42 куб. см н. натриевой щелочи и 550 куб. см воды добавляли по каплям при 0° и постоянном взбалтывании в течение 1 ч 30 мин раствор из 5 г перманганата в 100 куб. см воды; взбалтывание продолжали еще полчаса. Путем центрифугирования и последующего фильтрования получили жидкость цвета красного вина, имевшую щелочную реакцию и запах бензальдегида; для нейтрализации потребовалось примерно 5 куб. см нормальной серной кислоты. Два таких раствора, соот-

[13] *Fittig.*— Ann., 1892, 268, 27.

ветственно 16,4 г циннамоилглицина, выпаривали при пониженном давлении до 150 куб. см, затем добавляли 28 куб. см 5 н. серной кислоты. Выпавший циннамоилглицин (5,3 г) отфильтровывали, добавляли 2 л спирта для осаждения сульфата калия и натрия, к фильтрату приливали 160 куб. см насыщенного на холоду раствора барита, сильно выпаривали при пониженном давлении для удаления спирта и осаждали барит из водного раствора точно отмеренным количеством серной кислоты. При полном выпаривании фильтрата в условиях пониженного давления оставался бесцветный осадок, который по большей части растворяли в ацетоне. Оставшийся после выпаривания ацетона желтый сироп при соприкосновении с эфиром постепенно кристаллизовался. Получившаяся, еще слегка клейкая масса содержала фенилглицеринилглицин. После удаления эфирного маточного раствора массу экстрагировали в течение 48 ч эфиром в аппарате Сокслета; в результате было получено 2,8 г почти чистого хорошо кристаллизовавшегося фенилглицеринилглицина (17% взятого в опыт количества циннаимоилглицина). Попытка выделить изомер из маточного раствора оказалась безуспешной.

Экстрагированный эфиром препарат плавился при 141° и состоял из мелких кристаллических друз. После многократного растворения в теплом изобутилацетате точка плавления возросла до 142—143° (с поправкой 144—145°); теперь кристаллы представляли собой хорошо сформированные призмы. Для анализа препарат высушивали при 100° и 15 мм давления над P_2O_5.

0,1606 г дают 0,3247 CO_2 —0,1596 г давали 0,3239 CO_2 и 0,0804 H_2O.
0,1656 г дают 8,4 куб. см газообразного азота при 23° и 755 (над 33%-ной KOH).
$C_{11}H_{13}O_5N$ (239,11). Вычислено: C 55,20; H 5,48; N 5,86.
Найдено: C 55,21; H 5,64; N 5,71.
55,35

Фенилглицеринилглицин плавится при 144—145° (с поправкой); он хорошо растворим в спирте и ацетоне, но очень плохо в эфире, хлороформе и петролейном эфире. В теплой воде он растворяется очень легко и при охлаждении концентрированного раствора медленно выпадает в виде толстых макроскопически видимых, часто призматических, а иногда пластинчатых кристаллов. Если к нейтрализованному аммиаком не слишком разбавленному раствору добавить азотнокислое серебро, то при охлаждении до 0° выпадает бесцветный кристаллический осадок, который при нагревании снова легко растворяется, а при охлаждении до 0° образует бесцветные микроскопические, в большинстве своем призматические кристаллы, срастающиеся в кустистые структуры или звезды.

Восстановление фенилпропионовой кислоты

В отличие от Аронштейна и Холлемана, а также от Либермана и Труксеса, я проводил восстановление уксусной кислоты. Чтобы при этом добиться образования водорода, было необходимо добавить чуть-чуть хлористой платины. Для этого 2 г фенилпропиоловой кислоты растворяли в 40 куб. см 50%-ной уксусной кислоты, добавляли 4 г цинковой пыли и одну каплю

10%-ного раствора платинохлористоводородной кислоты. Образование водорода начиналось сразу же. Жидкость оставляли на 3 ч 30 мин при 20°, время от времени встряхивая ее; при этом все время продолжалось образование водорода. Продержав затем жидкость в течение 2 ч на льду, ее отсасывали, к фильтрату добавляли четырехкратный объем воды и охлаждали до 0°. При этом выпадал осадок (0,41 г), который после перекристаллизации из воды имел точку плавления 133° и состав коричной кислоты.

0,2004 г дают 0,5381 CO_2 и 0,0993 H_2O.
$C_9H_8O_2$ (148,06). Вычислено: C 72,94; H 5,45.
Найдено: C 73,23; H 5,55.

Из цинковой пыли путем ее обработки разбавленной соляной кислотой и эфиром было получено еще 0,01 г коричной кислоты. В уксуснокислых маточных растворах наряду с небольшим количеством коричной кислоты содержалась еще неизмененная фенилпропионовая кислота. Эти растворы экстрагировали эфиром и после выпаривания эфира осаждали добавлением воды. Общее количество полученного вещества составляло 1,23 г. Из него было выделено 1 г чистой фенилпропиоловой кислоты и 50 мг коричной кислоты. Аллокоричная кислота, например, не выделялась; здесь следует заметить, что обнаружение очень малых количеств этой кислоты в присутствии фенилпропиоловой и коричной кислот представляет большие трудности.

При втором опыте, в котором было взято вдвое меньше уксусной кислоты, а температура раствора доводилась до 30°, восстановление шло дальше и было получено почти вдвое больше коричной кислоты.

Я попытался проверить, не образовалась ли в этом опыте коричная кислота из первично возникавшей аллокоричной кислоты, и с этой целью, взяв чистую аллокоричную кислоту, за которую я приношу благодарность К. Либерману, оставил ее при тех же условиях, как в первом опыте, с цинковой пылью, уксусной кислотой и платиной. Оказалось, что при этом образуется коричная кислота, но в столь малом количестве (примерно 3% взятой аллокоричной кислоты), что ей нельзя придавать существенного значения. Таким образом, я пришел к тому же выводу, что и Либерман и Труксез, а именно, что при восстановлении фенилпропиоловой кислоты цинковой пылью непосредственно образуется коричная кислота.

В заключение я хотел бы выразить глубокую признательность В. Глудду и А. Гёддерцу за оказанную мне помощь при проведении экспериментов.

ВАЛЬДЕНОВСКОЕ ОБРАЩЕНИЕ И ПРОЦЕСС ЗАМЕЩЕНИЯ. II*

Мое первое сообщение [1], опубликованное под тем же названием, подвергалось серьезной критике со стороны Э. Бийльмана [2], который утверждает, что моя «попытка интерпретации» не обоснована.

В подкрепление этого приговора Бийльман рассматривает только модель, которой я пользовался для объяснения своих выводов, а также приведенное мной в качестве примера превращение активной α-бромпропионовой кислоты в аланин.

С самого начала он совершает принципиальную ошибку, положив в основу своих рассуждений термодинамику, так как именно глава об оптической изомерии отличается тем, что к ней термодинамика неприменима. Я подчеркивал это в своем первом сообщении буквально следующими словами:

«Поскольку оптические антиподы обладают одинаковой энергией и потому одинаково стабильны с энергетической точки зрения возникновение каждого из антиподов равновероятно. То, что оптическая активность сохраняется, можно объяснить, только исходя из стерических соображений».

Вторую ошибку Бийльмана я вижу в его представлении о том, что отщепление галогена от углерода и присоединение амида (или аммиака) являются процессами, разобщенными во времени. Он говорит, в частности, о первой «фазе этого превращения», затем о «пустом месте», возникающем в результате отщепления галогена, и о «радикале CH_3—CH—$COONH_4$». Затем следует вывод о том, что для перемещения другого радикала на место ушедшего галогена нет никаких оснований, так как при этом могла бы возникнуть лишь зеркальная картина данной системы. Если же подобное перемещение имеет место, оно должно привести к состоянию рацемизации.

О временной разобщенности процесса отщепления галогена от процесса присоединения амида я ничего не говорил в своем сообщении. Напротив, я считаю весьма вероятным, что оба эти процесса тесно связаны между собой и протекают одновременно.

Третья ошибка Бийльмана — это его утверждение, что нет никаких оснований для предполагаемого мной перемещения замещающих групп. Он тщетно искал такие основания при помощи модели, не удосужившись внимательно прочесть предшествующую описанию модели часть моего сообщения; а между тем эту модель можно рассматривать лишь в связи с тем, что в этой части изложено.

---

[1] Ann., 1911, 381, 123.
[2] Ann., 1912, 388, 330.

На основании всего экспериментального материала я сделал следующие выводы:

«Я придерживаюсь того мнения, что вальденовское обращение не следует рассматривать как перегруппировку в обычном смысле; это нормальный процесс, который, как правило, протекает с той же легкостью, как и его противоположность.

Останется ли при замещении конфигурация прежней, или она изменится, наступит ли рацемизация или нет — это зависит, с одной стороны, от характера используемой реакции, а с другой — от природы других групп, связанных с атомом углерода».

Этим совершенно отчетливо сказано, где, по моему мнению, следует искать причину стерического протекания процесса замещения.

Я со всей определенностью показал, что предложенная мной модель имеет единственную цель — проиллюстрировать мое представление о процессе замещения. Она должна заменить принятую до сих пор жесткую модель, которая не соответствует более накопленным фактам.

Гипотетической является предложенная мной структура полимолекул, однако вместе с Кекуле и Михаэлем я считаю ее вполне вероятной исходя из общих химических представлений. Эти полимолекулы имеют, по-моему, важное значение в поддержании асимметрии в процессе замещения. Приводя свой пример, я ради простоты допустил, что аммиак связан с углеродом побочной валентностью; Биильман должен признать, что при этом условии сохранение асимметрии обеспечивается моей моделью даже исходя из его представлений. Однако, как я добавил, прикрепление к углероду не является обязательным условием. Можно представить себе аммиак и при любой другой из четырех замещающих групп. Главное — это то, что он принадлежит к молекуле; что он определенным образом пространственно ориентирован в отношении всех остальных частей молекулы и находится в пределах сферы притяжения центрального атома углерода. Когда позже галоген отщепляется от углерода, а находящийся уже в молекуле аммиак одновременно встает на это место, то этим, как легко себе представить, в значительной мере ограничивается подвижность трех замещающих групп, и первоначальная асимметрия молекулы сохраняется. Конфигурация же, напротив, может измениться, так как аммиак присоединяется в благоприятном для него месте у углерода, а место это может быть иным по сравнению с тем, которое занимал ранее галоген.

Все это — необходимые следствия тех представлений, которые я сформулировал в своем первом сообщении. Однако ошибки, допущенные Биильманом, заставляют меня думать, что мое объяснение, возможно, воспринимается слишком узко.

На этом основании я хотел бы здесь добавить, что природа замещающих групп оказывает большое влияние на то, какое место займет аммиак в полимолекуле. Замена замещающей группы, например, этерификация карбоксила или замена метила другим алкильным радикалом, может иметь следствием иное положение аммиака. С помощью предложенной модели мы легко можем представить себе, как протекает вальденовское обращение. Для этого, собственно, и предназначена данная модель.

Об истинной причине вальденовского обращения данная модель, конечно, ничего не говорит, поскольку мы вообще об этом ничего определенного не знаем. К моменту опубликования моего первого сообщения мы не могли ни для одного из замещений со всей определенностью сказать, сопровождается ли оно изменением конфигурации или нет. За истекшее после этого время в отношении некоторых случаев, например для превращения дибромянтарной кислоты в винную, этот вопрос решился (Мак Кензи). Тогда же мы пользовались лишь гипотезами, и именно поэтому я лишь коснулся данного вопроса в своем первом сообщении.

А. Вернер, который одновременно со мной, но на основании совершенно других фактов, касающихся стерического протекания процесса замещения, пришел к таким же выводам, выдвинул особую гипотезу [3]. Поскольку он различал определенные направления действия центрального атома углерода, а именно по четырем плоскостям тетраэдра, он пришел к выводу, что вальденовское обращение происходит лишь в том случае, когда притяжение со стороны атома углерода осуществляется в той плоскости, которая лежит напротив замещаемой группы.

Подобное представление не дает нам большого выигрыша, поскольку его не удается привести в соответствие с установленными фактами. Все же достоинством гипотезы является ее наглядность. Мне понятно поэтому то одобрение, которое высказал в ее адрес Биильман. Она имеет, однако, и серьезный недостаток, который состоит в определенной ограниченности; мне представляется, что она не охватывает всего явления в целом.

Кроме притяжения со стороны центрального атома углерода определенное влияние могут, на мой взгляд, оказывать следующие моменты.

1. Притяжение со стороны присутствующих замещающих групп, направленное на присоединяемую группу; таким примером может служить отчетливое влияние замещающих групп на структуру и конфигурацию полимолекул.

2. Заполнение пространства существующими замещающими группами, которое, по-видимому, играет здесь такую же роль, как при так называемых «стерических помехах».

Действительно ли существуют все эти три момента, и какому из них следует отдать предпочтение в каждом отдельном случае, предстоит еще решить. Во всяком случае из этих представлений видно, с каких различных точек зрения можно рассматривать вальденовское обращение. Та осторожность, какую я проявил в этом вопросе, была вовсе не лишней.

Биильман счел необходимым критиковать два других момента в моих представлениях, хотя они и не имеют отношения к вальденовскому обращению.

По поводу превращения α-бромпропионовой кислоты в аланин я писал:

«Когда галоген отщепляется от углерода и переходит в ионизированную форму, то на его место может встать либо амид, причем конфигурация не изменится, либо одна из трех других замещающих групп, освобождая таким образом свое место для амида».

---

[3] Ber. chem. Ges., 1911, 44, 873; Ann., 1911, 386, 65.

В качестве возражения против этого Биильман выдвигает тот факт, что подобную реакцию дают также третичные амины и что по аналогии нет необходимости допускать разделения аммиака на водород и амид.

Биильман не обратил внимания на то, что при условиях эксперимента, в котором использовался избыток аммиака, действительно продуктом является аммиачная соль аланина, а не бромистоводородный аланин.

Образуется ли в первый момент этого замещения группа NH_3Br — это структурно-химический вопрос, обсуждать который мне здесь было ни к чему; моя цель была лишь в том, чтобы схематически представить стереохимический процесс, а именно переход бромпропионовокислого аммиака в аланиновый аммиак.

В остальном я лишь осторожно высказался по поводу ионизации галогена и прямо ответил, что в моих стерических представлениях ничего не изменяется, если представить себе процесс замещения, как это было принято ранее, с образованием аминокислоты и галогеноводорода. Этим, по-моему, уже сказано, что со структурно-химической точки зрения я считаю представление о расщеплении аммиака на водород и амид устаревшим.

На этом основании я позволил бы себе признать получение Биильмана практически ненужным. То же самое относится и к его старому замечанию по поводу дибромида аспарагиновой кислоты и ее сложных эфиров, описанных мной и Раске.

Он считал, что наше наблюдение не имеет значения, так как «подобные соединения являются в неорганической и органической химии весьма обычными и известны не только у аминов», и следует признать, что все галогены в подобных соединениях входят в состав аниона.

Я возразил бы по этому поводу следующее: у алифатических аминокислот, которые до последнего времени служили главным материалом в опытах по вальденовскому обращению, подобные пербромиды встретились нам впервые. Я придал им определенное значение потому, что они представляют собой первый изолируемый промежуточный продукт при переходе от аминокислот к бромным кислотам, и потому, что обнаружение подобных промежуточных продуктов представляется мне важной задачей эксперимента. Я не считал, однако, задачу целиком выполненной, о чем свидетельствует следующее предложение, которое находится в моем сообщении сразу же за упоминанием о дибромидах: «Однако благодаря этому мы узнали лишь о части протекающего на самом деле процесса, так как, несомненно, при дальнейшем воздействии бромистого нитрозила образуются другие промежуточные продукты, выделить которые до сих пор ни разу не удалось».

Мне не совсем ясно, что хотел сказать Биильман в применении к процессу замещения своим замечанием о том, что галоген целиком относится к аниону. Быть может, он имел в виду, что поэтому бром вовсе не следует принимать во внимание при обсуждении процесса замещения? Если мнение Биильмана таково, то я должен против него решительно возразить. При всем уважении к теории электролитической диссоциации мне кажется преувеличенным утверждение, что оба иона в процессе превращения, которое они претерпевают, должны вести себя как совершенно отдельные и индифферентные массы.

Кроме того, реакция между аминокислотами, бромистым водородом, бромом и окисью азота при обычных условиях протекает в таких концентрированных растворах, что, несомненно, лишь часть молекул находится в состоянии диссоциации.

Наконец, я считаю своим долгом в свою очередь сделать критическое замечание по поводу второй спекулятивной части сообщения Биильмана.

П. Вальден в 1898—1899 гг. на основании своих наблюдений сделал вывод, что превращение активной бромянтарной кислоты в яблочную под действием щелочей происходит нормально, т. е. без изменения конфигурации, а под действием окиси серебра, напротив, аномально.

Вначале я присоединился к этому мнению, однако позже по мере накопления фактического материала пришел к убеждению, что данное явление имеет сложный характер и потому любые предварительные выводы являются не точными [4]. Биильмана такое мое заявление не удержало от искушения высказаться с еще большей определенностью. По поводу превращения замещенных α-бромжирных кислот в оксикислоты он приходит к суждению прямо противоположному суждениям Вальдена. Воздействие окиси серебра происходит без изменения конфигурации, а воздействие щелочей — с ее изменением. К исключениям из этого правила он относится весьма легко, о чем свидетельствует следующий случай.

Тот факт, что окись серебра действует на α-бромпропионовую кислоту оптически иначе, чем на α-бромпропионилглицин, он объясняет различным расстоянием между карбоксилом и галогеном, а то, что α-бромизовалериановая кислота и α-бромизовалерилглицин под действием окиси серебра претерпевают одинаковое превращение, и здесь различное расстояние между карбоксилом и бромом не оказывает никакого влияния, он объясняет специфическими стерическими взаимоотношениями. Тот же момент следует использовать и для случая с одинаковым поведением α-бромизовалериановой кислоты под действием щелочей и окиси серебра.

В качестве второго примера подобного рода можно привести активную β-хлормасляную кислоту, которая под действием горячей воды и под действием окиси серебра дает одну и ту же β-оксимасляную кислоту [5], так как вода и щелочи действуют, как правило, в одном направлении.

Так как и в этом случае такое исключение из правила можно объяснить большим расстоянием между карбоксилом и галогеном, я упомяну третий случай, где такая возможность исключается, а именно превращение α-хлорглутаровой кислоты в оксиглутаровую, при котором щелочи и окись серебра действуют одинаково [6]. А именно оба эти соединения должны были бы вызывать изменения конфигурации, если считать правильным дальнейшее допущение Биильмана о том, что азотная кислота и галоидный нитрозил его не вызывают.

Я предвижу, что и для этого исключения будет предложено «объяснение», возможно, сводящее к легкому образованию лактоновой кислоты. Однако

[4] Ann., 1911, 381, 134.
[5] *Fischer E., Schreiber H.*— Ber. chem. Ges., 1909, **42**, 1220.
[6] *Fischer E., Moreschi A.*— Ber. chem. Ges., 1912, **45**, 2447.

все это — настолько искусственные построения, что я никак не склонен их признавать. Сходство хлорянтарной и α-хлорглутаровой кислот в структурно-химическом отношении настолько велико, что и при замещении можно ожидать одинакового поведения, если даже принять, что оно зависит от факторов, выдвигаемых Биильманом. Поэтому мне не представляются обоснованными его соображения по поводу вальденовского обращения, несмотря на то одобрение, которое высказал в их адрес Г. Зентер [7].

Другой путь для достижения данной цели предложили У. А. Нойс и Р. С. Поттер [8], которые рассматривали превращение аминодигидрокамфолитовой кислоты в оксидигидрокамфолитовую. Выводя конфигурацию этих кислот из различных в образовании ангидридов, эти авторы пришли к выводу, что под действием азотной кислоты *цис*-аминосоединение превращается в *транс*-оксисоединение. Этим наблюдением впервые была показана возможность вальденовского обращения при действии азотной кислоты. Конечно, обе кислоты, о которых здесь идет речь, представляют собой довольно сложное соединение с двумя асимметрическими атомами углерода, и невозможно поэтому прямо переносить использованный здесь метод определения конфигурации на простые амино- и оксикислоты, на которых до сих пор проводилось исследование вальденовского обращения. И все-таки я рассматриваю результаты Нойса и Поттера как весьма важные для данной области исследований, поскольку до сих пор единственными обоснованными результатами были установленные Мак Кензи взаимоотношения между дибромянтарной и винной кислотами.

К сожалению, из сообщения Нойса и Поттера я усмотрел, что они не поняли одного момента из моих теоретических рассуждений, а именно они полагают, что я ввожу новую гипотезу относительно валентности атома углерода, считая возможным рассматривать его по временам как пятивалентный.

Действительно, чтобы представить на модели полимолекулу из α-бромпропионовой кислоты и аммиака, я ради простоты принял, что аммиак связан с атомом углерода побочной валентностью, однако при этом особо отметил, что для всего рассуждения это не имеет значения. Из этого со всей отчетливостью следует, что я вовсе не постулировал пятивалентный углерод.

Следовательно, это позволяет отклонить возражение, которое было выдвинуто Нойсом и Поттером против данной гипотетической части моих рассуждений. В остальном я не увидел ничего нового, что было бы добавлено этими авторами к моим общим соображениям.

В настоящее время вальденовское обращение более или менее успешно изучено с самых разных сторон. Так, недавно Б. Холмберг [9] счел необходимым ответить на вопрос, происходит ли изменение конфигурации при омылении эфирной группы, связанной с асимметрическим атомом углерода. В результате своих наблюдений, проведенных на *l*-ацетиляблочной кислоте, он ответил на данный вопрос отрицательно, Холмберг, по-видимому, был не в курсе того, что подобного рода наблюдения многократно проводились с ис-

[7] Ber. chem. Ges., 1912, 45, 2318.
[8] Amer. Chem. Soc., 1912, 34, 1067.
[9] Ber. chem. Ges., 1912, 45, 2997.

пользованием ацетилпроизводных сахаров и глюкозидов, у которых имеется много асимметрических атомов углерода. Поскольку ни в одном из таких случаев не было обнаружено изменений конфигурации, можно считать поставленный Холмбергом вопрос давно решенным.

В качестве еще одного дополнения [10] к первому сообщению о вальденовском обращении и процессе замещения я хотел бы привести некоторые наблюдения, касающиеся восстановления фенилпропиоловой кислоты.

Под действием водорода и палладия она превращается в аллокоричную кислоту, а под действием цинковой пыли и уксусной кислоты — в обычную коричную. Поскольку последняя реакция протекает без промежуточного образования аллокоричной кислоты, я пришел к выводу, что присоединение водорода в стерическом отношении целиком зависит от условий опыта и что принятая в прошлом стерическая интерпретация превращения ацетиленпроизводных в этиленпроизводные здесь столь же мало соответствует действительности, как и в случае присоединения галогенов.

В личных беседах мне высказывали возражения, ссылаясь на то, что при восстановлении с участием цинковой пыли предположительно аномальное течение реакции объясняется, по-видимому, присутствием свободной кислоты. Приводимые ниже опыты показывают, однако, что и в щелочном и в аммиачном растворе происходит образование коричной кислоты.

3 г фенилпропиоловой кислоты растворяли в 100 куб. см нормальной NaOH (5 моль) и встряхивали при обычной температуре в течение 16 ч с 6 г цинковой пыли. Отфильтрованная затем и разбавленная после промывания водой до 160 куб. см жидкость при насыщении 25 куб. см 5 н. соляной кислоты и охлаждении давала кристаллический осадок (2,3 г), который представлял собой почти чистую коричную кислоту.

Точка плавления находилась при 131° и возрастала после однократной перекристаллизации из 150-кратного количества горячей воды до 133—134° (с поправкой 135—136°). Этот препарат вместе с чистой коричной кислотой не давал никакого снижения точки плавления и имел состав коричной кислоты (найдено: 72,93, H 5,42; вычислено: C 72,95; H, 5,45).

Из маточного раствора (после удаления упомянутого выше осадка весом 2,3 г) было получено еще 0,6 г кислоты, которая плавилась при температуре примерно на 15° ниже, но состояла в большей части из коричной кислоты и, возможно, из небольшого количества неизменной фенилпропиоловой кислоты.

Специально проведенный опыт убедил меня в том, что аллокоричная кислота, если обработать ее точно таким же способом — цинковой пылью и натриевой щелочью, не превращается в коричную, а остается неизменной.

В аммиачном растворе восстановление фенилпропиоловой кислоты в коричную происходит медленнее.

0,8 г фенилпропиоловой кислоты растворяли в 30 куб. см нормального аммиака и встряхивали на протяжении 22 ч с 2 г цинковой пыли, а затем, добавив такое же количество цинковой пыли, еще в течение 43 ч встряхивали

[10] Ann., 1911, 386, 374.

аммиачный раствор. Осажденная соляной кислотой из отфильтрованной жидкости коричная кислота плавилась при 132—133°, а после однократной перекристаллизации из горячей воды — при 133—134° (с поправкой 136—135°). При смешивании с коричной кислотой препарат не давал снижения точки плавления, а при смешивании с фенилпропиоловой, напротив, очень сильно понижал ее.

Во избежание недоразумений мне бы не хотелось умолчать о том, что сделанные в самое последнее время наблюдения (Штермер и Хейман [11]) о связи между аллокоричной кислотой и кумарином представляются также и мне убедительным доказательством того, что эта кислота является *цис*-соединением.

Это не влияет, однако, на мой вывод о том, что ни реакции замещения, ни реакции присоединения неприменимы для определения конфигурации.

---

[11] Ber. chem. Ges., 1912, 45, 3099.

ПРИЛОЖЕНИЯ

КОММЕНТАРИИ

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ ПУРИНА

* (с. 9). Статья «Синтезы в группе пурина» представляет собой обзор исследований Э. Фишера по алкалоидам пуриновой группы и основным синтезам в группе пурина. Впервые была опубликована в 1899 г. в «Трудах Немецкого химического общества» (Ber. 1899, 32, 435). Впоследствии была использована Э. Фишером в качестве «Введения» (Einleitung) к составленному им самим сборнику исследований по пуринам (Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906). J. Springer Verlag, Berlin, 1907).

Перевод на русский язык осуществлен впервые. Для перевода использован текст сборника.

2* (с. 9). Шееле Карл Вильгельм (1742—1786). Шведский химик. Родился в Штральзунде (Померания), умер в Чёпинге. Пятнадцатилетним мальчиком стал помощником аптекаря в Готенбурге, затем аптекарем в Мальмё, а с 1768 г. управляющим аптекой Шаренбурга в Стокгольме. После краткого пребывания в Упсале стал управляющим аптекой Маргариты Соннеман в Чёпинге. Исключительное искусство экспериментатора и природная наблюдательность позволили ему обогатить органическую химию открытием многих соединений, значительное число которых он получил оригинальными методами. Он описал ряд органических кислот: винную и щавелевую (1776 г.), молочную (1780 г.), лимонную (1784 г.), яблочную (1785 г.). Нагреванием оливкового масла со свинцовым глетом он получил глицерин (1779 г.). Бензойную и галловую («чернильно-орешковую») кислоты, уже известные до него, он получил новыми методами (первую — нагреванием бензойной смолы с известковой водой, вторую — из сброженного экстракта чернильных орешков).

Его можно считать одним из основателей органической химии, хотя в истории химии большее внимание обращается на его пневмохимические исследования, прежде всего открытия кислорода и азота (см.: Nachgelassene Briefe und Aufzeichnung. Hrsg. von A. E. Nordenskjöld, Stockholm, 1892. Имеются биографический очерк и библиография трудов К. В. Шееле).

3* (с. 10). Бергман Торберн Улаф (1735—1784). Шведский химик и минералог. Один из основателей аналитической химии (разработал систематический ход качественного анализа, усовершенствовал анализ с помощью паяльной трубки, использовал нерастворимость осадков в воде для количественного определения ряда веществ и т. д.). Развивая идею о химическом сродстве, был сторонником динамизма в трактовке химических явлений (см.: *Partington J. R.* A History of Chemistry, London, MacMillan, vol. 3, 1962, p. 179—199).

[4]* (с. 10). Фуркруа Антуан Франсуа (1755—1809). Французский химик и политический деятель. Профессор химии в «Ботаническом саду» в Париже. Во время Великой французской революции стал депутатом Конвента, а во время Консульства Наполеона — членом Комитета народного просвещения и министром просвещения. Один из основателей Политехнической школы. Почетный член Петербургской академии наук (1802 г.). Одним из первых стал последовательно применять методы химии для исследования физиологических процессов, изучил ряд природных веществ. Его труды сыграли важную роль в становлении новой химии и пропаганде учения А. Л. Лавуазье, а также в создании химической номенклатуры. Переводы его «Химической философии» (1792) были дважды изданы в России: в 1799 г. во Владимире и в 1812 г. в Москве. Главный труд — «Система химических знаний» (Système de connaissances chimiques) в 11 томах, 1801—1802 гг. (см.: *Smeaton W. A.* Fourcroy A. F. Chemist and revolutionary, 1755—1809. Cambridge, W. Heffer and Sons, 1962).

[5]* (с. 10). Воклен Луи Николя (1763—1829). Французский химик, автор многочисленных работ по неорганической и органической химии, выполненных им в сотрудничестве с А. Фуркруа и самостоятельно. Совместно с П. Ж. Робике (1780—1840) открыл аспарагин (1805). Основатель французской школы химиков-органиков, среди которых были Л. Ж. Тенар, А. Браконно, М. Э. Шеврель, Ж. Б. Каванту, А. Пайен, П. Ж. Пелльтье и др. Работами Фуркруа, Воклена и других химиков французской школы были начаты многочисленные исследования природных соединений, которые продолжил и завершил Э. Фишер, многократно ссылающийся на их труды в своих работах.

[6]* (с. 10). Гумбольдт Александр (1769—1859). Немецкий естествоиспытатель, путешественник и географ. В 1799—1804 гг. совершил вместе с французским ботаником Э. Бонпланом путешествие по Центральной и Южной Америке. Собранные там коллекции он 20 лет обрабатывал в Париже. Часть экспонатов он предоставил для исследования Фуркруа и Воклену. Кроме гуано там были образцы бамбука с содержащимися внутри кристаллоидными образованиями, образцы каучука и т. п. (*Fourcroy A. F.*, *Vauquelin L. N.* Experiences sur une liqueur qui se trouvait renfermée dans le caoutchouc du Castilloya elastica du Mexique rapportée par MM. Humboldt et Bonplant.— Ann. Chim., 1805, 55, 296).

[7]* (с. 10). Праут Уильям (1786—1850). Английский химик и врач. В истории науки известен прежде всего как автор гипотезы, согласно которой водород является первоматерией, образующей атомы всех остальных элементов. Она была первой гипотезой о сложном строении атома и стимулировала работы по точному определению атомных масс. Э. Фишер неоднократно цитировал его исследования в области органической химии: Праут изучал состав мочевины, мурексида, открыл 5-аминобарбитуровую кислоту (урамил).

[8]* (с. 11). Бруньятелли Луиджи Валентино (1761—1818). Итальянский химик. Профессор университета в Павии, Бруньятелли был разносторонним ученым, осуществившим многочисленные исследования по органической и физиологической химии. Он изучал состав желудочного сока, мочевых камней, исследовал индиго, бензойную кислоту, лимонную и щавелевую кислоты, урат аммония и т. д. Издатель первых итальянских периодических журналов «Летописи химии» (с 1790 по 1805 г.) и «Журнала физики, химии и естественной истории» (с. 1808 г.).

[9]* (с. 11). Вёлер Фридрих (1800—1882). Немецкий химик. Вклад Вёлера в развитие органической химии значителен. В 1822 г. он открыл циановую кислоту, состав которой оказался одинаковым с составом гремучей кислоты, почти одновременно открытой

Ю. Либихом. Это был первый достоверный пример существования изомерных соединений. В 1824 г., осуществляя взаимодействие циановой кислоты и аммиака с целью получения циановокислого аммония, Вёлер выделил бесцветное кристаллическое вещество, которое не давало реакций ни на аммоний, ни на циановую кислоту. Лишь в 1828 г. он установил, что синтезированное им вещество было мочевиной. Хотя этот синтез долгое время оставался уникальным и хотя Ж. Л. Гей-Люссак еще в 1815 г. синтезировал циан — вещество, находящееся на границе групп неорганических и органических соединений, нагреванием докрасна сухого цианида ртути, синтез мочевины стал точкой отсчета в истории органического синтеза.

Роль Вёлера в становлении органической химии заключалась не только в этом открытии, но в изучении совместно с Либихом мочевой кислоты и ее производных (на эти работы часто ссылается Э. Фишер), получении гидрохинона и теллурдиэтила, изучении алкалоидов опия, а также в разработке метода получения ацетилена действием воды на карбид кальция. Ф. Вёлер в 1853 г. был избран членом-корреспондентом Петербургской академии наук.

10* (с. 11). Либих Юстус (1803—1873). Немецкий химик. Экспериментальные исследования Либиха и его многочисленных учеников и сотрудников (среди которых были и русские: А. А. Воскресенский, Н. Н. Зинин, Н. Э. Лясковский и др.) содействовали окончательному выделению органической химии в самостоятельную ветвь химической науки. К третьему поколению школы Либиха (через А. Кекуле и А. Байера) относится и Э. Фишер, наравне с Э. Бухнером, Г. Виландом, Р. Вильштеттером, О. Фишером, К. Либерманом, Г. Рупе, Э. Бамбергером, А. фон Вайнбергом и др.

Работы Либиха по бензоилу (осуществленные совместно с Ф. Вёлером) способствовали распространению и укреплению теории радикалов в органической химии (1832 г.). В 1838 г. Либих распространил на органические кислоты теорию многоосновных кислот Т. Грэма. Он впервые получил многочисленные органические соединения: хлороформ (1831 г.), хлораль (1832 г.), ацетальдегид (1835 г.) и т. п.

11* (с. 11). Митчерлих Эйльхард (1794—1863). Немецкий химик. Профессор Берлинского университета. Ученик и сотрудник Й. Я. Берцелиуса. Автор «Учебника химии» (Lehrbuch der Chemie. Bd. 1—2. Berlin, 1829—1830), значительно содействовавшего прогрессу химического образования в Германии. В 1833 г. нагреванием бензойной кислоты с избытком извести получил чистый бензол. Изучение бензола привело его к открытию нитробензола, азобензола, бензолсульфоновой кислоты, сульфобензида, бензофенона, гексахлорбензола и т. п. Это был один из первых примеров изучения семейства органических соединений, тогда как изучение группы пурина Э. Фишером было одной из вершин подобного подхода в классической органической химии.

12* (с. 12). Берцелиус Йенс Якоб (1779—1848). Шведский химик. Его деятельность как ученого, автора учебников и обзоров успехов химии весьма содействовала распространению этой науки. По словам историка химии М. Джуа, он «на протяжении почти всей первой половины XIX в. являлся как бы патриархом химии».

Начиная с 1821 г. в течение 27 лет Берцелиус составлял ежегодные критические «Обзоры успехов химии и физики», которые стали главным источником сведений о прогрессе химии для ученых всего мира, его современников. Они переводились на немецкий и французский языки. Берцелиус давал весьма строгие оценки работам химиков, и благожелательный отзыв о той или иной работе значительно повышал ее оценку современниками. Отзывы Берцелиуса влияли и на оценки работ его современников, даваемыми уче-

ными более поздних эпох и историками химии. Показательно упоминание Э. Фишером похвалы Берцелиуса в адрес исследований Либиха и Вёлера.

13* (с. 12). Байер Адольф (1835—1917). Немецкий химик. Ученик А. Кекуле и Р. Бунзена. Основатель большой школы химиков-органиков. Среди его учеников помимо Э. Фишера были: Р. Вильштеттер, Т. Курциус, К. Гребе, О. Фишер, Й. Тиле, Л. Кляйзен и др. Э. Фишер обязан Байеру не только прекрасной подготовкой в области синтетической органической химии, но и ориентацией на развитие теоретических основ органической химии для объяснения ряда фундаментальных свойств конкретных органических соединений. В этом ученик даже опередил своего учителя. Однако работы Байера по строению бензола, таутомерии, оксониевым солям и теории напряжения, хронологически выполненные параллельно с основными исследованиями Э. Фишера, также получили всеобщее признание и были отмечены в 1905 г. Нобелевской премией.

14* (с. 12). Штрекер Адольф (1822—1871). Немецкий химик, ученик Ю. Либиха. Осуществил многочисленные исследования амино- и оксикислот, мочевины, галловой кислоты и т. п. Впервые синтезировал аланин (1850 г., первый синтез аминокислоты), таурин (1862 г.).

15* (с. 12). Горбачевский Ян (1854—1942). Чешский химик и биохимик. Ученик австрийского химика Э. Людвига. От химических исследований мочевой кислоты перешел к исследованию ее обмена в организме, а также к исследованиям обмена нуклеиновых кислот. О его роли в развитии биохимии в Чехословакии см.: *Soňa Štrbáňová*. On the beginning of boichemistry in Bohemia. Acta Historiae rerum naturalium nec non technicarum. Praha, 1977, 149—221, v. 9.

16* (с. 13). Гримо Луи Эдуард (1835—1900). Французский химик. Кроме упомянутых Э. Фишером исследований необходимо отметить, что Гримо нашел новый метод получения псевдомочевой кислоты нагреванием аминобарбитуровой кислоты с мочевиной при 180°. Известен как биограф и издатель трудов А. Лавуазье (см.: *Grimaux E.* Lavoisier. Paris, 1888).

17* (с. 13). Мульдер Геррит Ян (1802—1880). Голландский химик. Создатель первой теории конституции белковых веществ — теории протеина и, следовательно, один из основоположников химии белка (см.: *Шамин А. Н.* История химии белка. М., «Наука», 1977).

18* (с. 14). Марсе Александр (1770—1822). Французский химик-любитель. Жил и работал в Англии. Исследования проводил вместе со своей женой Мэри-Джейн. Отец Франсуа Марсе (1803—1883), известного естествоиспытателя. Один из первых начал исследовать обмен азота в организме. В 1822 г. описал алкаптонурию.

19* (с. 14). Шерер Йоганн Йозеф (1814—1869). Практикующий врач, он стал учеником и сотрудником Ю. Либиха в Гиссенской лаборатории. Известен многими работами в области фармацевтической и физиологической химии.

20* (с. 14). Термином «регрессивный обмен веществ», или регрессивный метаморфоз, обозначали в конце XIX в. процесс распада белков в организме, приводящий к образованию устойчивых продуктов, которые выводились из организма (см., например: *Р. Неймейстер.* Учебник физиологической химии. Ч. 1—2. СПб., 1900—1901).

21* (с. 15). Готье Арман (1837—1920). Французский химик и биохимик. Известен исследованиями природных азотсодержащих соединений, белков и белкового обмена. Пытался усовершенствовать номенклатуру природных соединений.

22* (с. 15). Робике Пьер Жан (1780—1840). Ученик Л. Н. Воклена. Вошел в историю

биохимии благодаря открытию (вместе со своим учителем) аспарагина в 1809 г. Был аптекарем и владельцем химической фабрики.

[23*] (с. 16). Воскресенский Александр Абрамович (1809—1880). Русский химик-органик. Внес большой вклад в химию алкалоидов. В 1838 г. установил точный состав хинной кислоты, открыл и описал хинолин (названный позднее хиноном), установил его эмпирическую формулу. В 1841 г. (а не в 1842 г., как указывает Э. Фишер) открыл теобромин в бобах какао (см.: *Фигуровский Н. А.*, *Елагина К. Ц.* Александр Абрамович Воскресенский (1809—1880).— Труды Института истории естествознания и техники АН СССР. История химических наук, 1958, т. 18, с. 213—285 (имеется библиография трудов А. А. Воскресенского).

[24*] (с. 74). Принятые здесь сокращения распространяются только на таблицы, напечатанные на следующих страницах (с. 74—77).

О КОФЕИНЕ, ТЕОБРОМИНЕ, КСАНТИНЕ И ГУАНИНЕ

* (с. 78). Статья впервые напечатана в Liebig's Annalen der Chemie, 1882, **215**, 253. Поступила в редакцию 21 августа 1882 г. Перепечатана в кн.: *Fischer E.* Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906). Berlin, J. Springer, 1907, S. 85—142.

На русский язык переводится впервые. Перевод дается по последнему изданию.

В статье суммированы результаты первых экспериментальных исследований Э. Фишера по химии веществ пуриновой группы, выполненные им во время работы в Мюнхенском университете.

ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ФИЗИОЛОГИИ

* (с. 122). Статья «Химия углеводов и ее значение для физиологии» представляет собой текст доклада, прочитанного Э. Фишером на торжественном заседании по случаю основания Военно-медицинского училища 2 августа 1894 г. Опубликована в кн.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente. I. Berlin, J. Springer, 1909.

На русский язык переводится впервые.

[2*] (с. 122). Шталь Георг Эрнст (1659—1734). Врач и химик, лейб-медик короля Пруссии. Основоположник теории флогистона. Автор одной из первых работ, где биологические процессы (брожение) рассматривались с химических позиций («Основания зимотехнии, или общая теория брожения»).

[3*] (с. 124). Маргграф Андреас Сигизмунд (1709—1782). Немецкий химик. В 1747 г. он обнаружил присутствие сахара в свекловичном соке. Это открытие привело не только к основанию свеклосахарного производства, но и к интенсификации развития химии углеводов. Именно это имел в виду Э. Фишер, говоря о его заслугах в изучении сахаров.

[4*] (с. 124). Э. Фишер не совсем правильно характеризует открытие петербургского академика Константина Сигизмундовича (Константина Готлиба Сигизмунда) Кирхгофа (1764—1833). Последний открыл не просто гидролиз сахаров, но явление катализа. В его экспериментах разбавленные кислоты служили катализаторами гидролитического разложения сахаров. В 1814 г. он открыл также не сам фермент, амилазу, или диастазу, как называет ее Э. Фишер, но амилазное (т. е. биокаталитическое, ферментативное) действие вытяжек солода и пшеничной муки (см.: *Шамин А. Н.* Биокатализ и биокатализаторы. Исторический очерк. М., «Наука», 1971; *Осинкин А. А.* Жизнь и деятельность академика

К. Кирхгофа.— Труды Ин-та истории естествознания и техники АН СССР. История химических наук, 1960, т. 30, с. 252—287 (имеется библиография работ К. С. Кирхгофа).

5* (с. 125). Био Жан Батист (1774—1862). Французский физик, астроном и геодезист. Изучение поляризации света, открытие закона вращения плоскости поляризации света в 1815 г.— важнейшие работы Био, прославившегося и многими другими исследованиями. Эти открытия не только положили начало сахариметрии, как указывает Э. Фишер, но и изучению оптической активности химических соединений, что содействовало развитию стереохимии.

6* (с. 125). Дюбранфо Огюстен Пьер (1797—1881). Французский химик. Заложил основы химического изучения различных сахаров.

7* (с. 125). Пастер Луи (1822—1895). Экспериментальные исследования оптической и геометрической изомерии, начатые Пастером после открытия в 1848 г. левовращающей винной и мезовинной кислот, стали побудительной причиной для создания стереохимии. Пастер различал асимметрию кристаллическую и асимметрию молекулярную (см.: *Pasteur L.* La disymmétrie moleculaire. Paris, Masson, 1923). Этот цикл работ был чрезвычайно важен для развития химии углеводов. Другим направлением, столь же важным для прогресса химии углеводов, стали исследования Пастером спиртового, молочнокислого и уксусного брожений.

8* (с. 125). Бернар Клод (1813—1878). Французский физиолог, один из основателей современной физиологии. Работами по гликогенобразовательной функции печени он начал обширный цикл исследований, посвященных физиологии углеводного обмена животного организма, рассматриваемого им как химически детерминированный процесс.

9* (с. 126). Килиани Генрих (1855—1945). Немецкий химик. Ученик Э. Фишера и Э. Эрленмейера. Работая в Мюнхенском университете, открыл «реакцию Килиани», которую описывает Э. Фишер.

10* (с. 126). Бутлеров Александр Михайлович (1825—1886). Русский химик. Создатель теории строения органических соединений. Основатель синтетической химии сахаров. Подробнее о месте открытия А. М. Бутлерова в химии углеводов см. «Э. Фишер, Жизнь и труды» (с. 594).

11* (с. 131). Здесь под «ферментом» Э. Фишер подразумевает «организованный фермент» Л. Пастера, т. е. живую дрожжевую клетку. При издании текста доклада в 1909 г. Э. Фишер сделал в этом месте текста следующую сноску-примечание: «Это предложение написано до открытия зимазы Э. Бухнером. Само собой разумеется, что теперь оно должно было бы звучать по-иному».

12* (с. 136). Хоппе-Зейлер Феликс (1825—1895). Немецкий биохимик. В конце XIX в. в дискуссии с Э. Пфлюгером отстаивал точку зрения, что биологическая химия представляет самостоятельное направление, окончательно отделившееся от физиологии. Основатель первого биохимического журнала «Zeitschrift für physiologische Chemie». Его позиция отражала понимание редукционного процесса развития экспериментальной биологии. Внес значительный вклад в изучение процессов основного обмена веществ (см.: *Кривобокова С. С.* Биологическое окисление (исторический очерк). М., «Наука», 1971).

13* (с. 136). Коссель Альбрехт (1853—1927). Немецкий биохимик. Его исследования нуклеиновых кислот были в значительной степени стимулированы работами Э. Фишера по химии веществ пуриновой группы. Коссель был одним из первых, кто начал систематические исследования нуклеиновых кислот с целью установления принципов их строения. Изучал он также нуклеопротеиды и белки (в том числе протамины и гистоны, для ко-

торых доказал принадлежность к классу белков, пользуясь критериями, разработанными Э. Фишером,— полипептидное строение). Косселю была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за 1910 г.

14* (с. 136). Микроорганизмы впервые в корневых клубеньках бобовых обнаружил русский фитопатолог Михаил Степанович Воронин (1838—1903). Но лишь в 1886—1887 гг. Герман Гельригель (1831—1895) и Герман Вильфарт (1853—1904), подтвердив данные Воронина, показали, что заражение клубеньковыми микроорганизмами растений сообщает последним способность усваивать азот атмосферы. В том же году голландский микробиолог Мартин Бейеринк (1851—1940) выделил чистую культуру клубеньковых бактерий. В 1890—1892 гг. русский физиолог растений Петр Самсонович Коссович (1862—1915) доказал, что именно клубеньковые микроорганизмы усваивают азот. В том же году французские микробиологи Теофиль Шлезинг-младший (1856—1930) и Эмиль Лоран (1861—1904) экспериментально показали, что весь азот, усваиваемый растением из воздуха, фиксируется клубеньковыми микроорганизмами.

Таким образом, начало исследований азотфиксации было положено международным сообществом ученых, а не было результатом разработки французскими микробиологами немецкого открытия, как пишет Э. Фишер.

ЗНАЧЕНИЕ СТЕРЕОХИМИИ ДЛЯ ФИЗИОЛОГИИ

* (с. 137). Статья «Значение стереохимии для физиологии» была впервые опубликована в 1898 г. (Z. physiol. Chem., 1898, **26**, 60—87) и перепечатана в книге: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, 1908, 116—137).

На русский язык переводится впервые.

2* (с. 137). Бухнер Эдуард (1860—1917 гг.). Немецкий химик, ученик А. Байера. В 1897 г. сделал одно из важнейших открытий в истории биохимии, он показал, что брожение может происходить без участия микроорганизмов (Нобелевская премия за 1907 г.). Погиб во время Первой мировой войны.

3* (с. 137). Это высказывание Э. Фишера необычайно интересно. Оно показывает, что на рубеже XIX—XX вв. он отчетливо представлял себе одну из основных проблем того направления, которое мы теперь называем биоорганической химией. Последующие строки свидетельствуют о том, что уже в 1898 г., когда была написана эта статья, для Э. Фишера это было не просто предвидение, но основание широкой продуманной программы, которая последовательно проводилась им параллельно с чисто химическими экспериментами.

4* (с. 147). См.: *Шамин А. Н.* Биокатализ и биокатализаторы (исторический очерк). М., «Наука», 1971.

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ САХАРОВ. I

* (с. 156). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 2114. В основу ее положен текст доклада, сделанного Э. Фишером на заседании Немецкого химического общества 23 июля 1890 г. Перепечатана в кн.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, J. Springer, 1908, S. 1—29.

При перепечатке в текст были включены литературные ссылки и некоторые исторические справки, так что статья превратилась, по словам Э. Фишера, в полный обзор его

работ в этой области. «Благодаря этому,— писал Э. Фишер,— я надеюсь облегчить труд тех, кто захочет ознакомиться с различными фактами, рассеянными по моим многочисленным статьям. Работы же других авторов рассматриваются лишь в той мере, в какой они связаны с моими исследованиями». На русский язык переводится впервые.

Нами дается перевод, сделанный с последней, исправленной и дополненной публикацией статьи Э. Фишера.

Этот доклад открывает собой цикл из трех статей, в котором Э. Фишер изложил основные свои экспериментальные и теоретические достижения, приведшие, по существу, к созданию современной химии углеводов, начиная от номенклатуры и кончая основными методическими приемами, которые позволили установить строение моно-, дисахаридов и глюкозидов, а также осуществить синтез важнейших представителей этих групп соединений.

Доклад сопровождался демонстрацией опытов: в тексте статьи описания демонстрируемых опытов отмечены словом (опыт).

2* (с. 176). Мысль о том, что производные сахаров с цепочками из трех углеродных атомов играют важную роль в основных процессах обмена веществ, была сформулирована Э. Фишером впервые и оказалась близкой к истине для ряда важных процессов.

3* (с. 176). Эти строки объясняются широким распространением неовиталистических концепций в физиологической химии и физиологии конца XIX в., прежде всего взглядов Г. Бунге, которые оказали особо сильное влияние на ученых-химиков (см.: *Janko J.* Vznik a rozklad mechanistické koncepce ve fyziologii. Praha, Prace z dějin přirodnich věd. **5**, 1975).

Э. Фишер фактически был первым крупным химиком, который ориентировал биологическую химию на поиски физико-химических объяснений жизненных процессов на всех уровнях клеточной организации. Это был серьезный шаг вперед по сравнению с первыми сознательными попытками дифференцировать биохимию, зафиксированными в полемике о судьбах этого направления между Ф. Гоппе-Зейлером и Э. Пфлюгером в 1877 г. Последний отстаивал точку зрения, что биохимия не может методологически отделяться от физиологии из-за отсутствия специфического предмета и задач исследований.

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ САХАРОВ. II

* (с. 179). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1894, **27**, 3189. Поступила в редакцию 24 ноября 1894 г. Перепечатана в кн.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, J. Springer, 1909, S. 30—75. На русский язык переводится впервые.

Этой статьей были заложены основы классификации и номенклатуры сахаров, в значительной степени определившие направления дальнейших исследований.

СИНТЕЗЫ В ГРУППЕ САХАРОВ. III

* (с. 219). Статья впервые опубликована в кн.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, J. Springer, 1909, S. 76—95. На русский язык переводится впервые.

2* (с. 352). См. с. 137.

3* (с. 356). См. с. 262.

ОТНОШЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ САХАРОВ К ЧИСТЫМ ДРОЖЖАМ

* (с. 237). Впервые статья опубликована в Ber. chem. Ges., 1894, 27, 2031. Поступила в редакцию 12 июля 1894 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermentr (1884—1908). Berlin, J. Springer, 1909, S. 829—835.

В статье впервые высказана гипотеза о зависимости активности фермента от конфигурации субстрата. Характерно, что эта зависимость связывалась Э. Фишером с белковыми веществами протоплазмы, которые, как подчеркивал Э. Фишер, «также оптически активны». Это очень важно, так как в конце XIX в. еще не существовало четких представлений о белковой природе ферментов. Неопределенность взглядов в этом вопросе отразилась и на многих высказываниях Э. Фишера, однако он всегда не исключал вероятность того, что биокатализаторы являются белковыми веществами.

На русский язык переводится впервые.

ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ. I

* (с. 243). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1894, 27, 2985 и представляет собой изложение доклада, сделанного на заседании Немецкого химического общества. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, J. Springer, 1909, S. 836—845.

В статье впервые конкретизирована гипотеза зависимости биокаталитической активности ферментов от конфигурации субстрата — гипотеза «ключа и замка». Ранее Э. Фишер говорил о такой зависимости относительно дрожжевых клеток или иных сбраживающих микроорганизмов.

ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ. II

*(с. 250). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1894, 27, 3479. Поступила в редакцию 31 декабря 1893 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, J. Springer, 1909, S. 845—849.

На русский язык переводится впервые.

2* (с. 251). Гипотеза о полифункциональности ферментов, которую выдвигает здесь Э. Фишер, в дальнейшем нередко привлекала внимание исследователей. Однако Э. Фишер был неправ и в данном конкретном случае, и в общем подходе. Представление о том, что ферментативный механизм клетки чрезвычайно сложен, пробивало себе дорогу очень медленно, и положение о том, что каждой реакции соответствует особый, катализирующий ее фермент, окончательно утвердилось лишь в 50-х годах.

Ошибка Э. Фишера и его современников объяснялась нечеткими представлениями о молекулярных весах белков, о природе ферментов, о строении протоплазмы и организации обмена веществ.

ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ. III

* (с. 254). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1895, 28, 1429. В редакцию поступила 11 июля 1895 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente (1884—1908). Berlin, J. Springer, 1909, S. 850—859.

На русский язык переводится впервые.

2* (с. 257). Интересно употребление Э. Фишером термина «зимохимик». Оно свидетельствует о его стремлении подчеркнуть специфичность направления, связанного с изучением ферментов — «зимохимии». Интересно, что уже в конце XVII в. Г. Э. Шталь (см. примечание к с. 122) опубликовал труд «Основания зимотехнии или общая теория брожения» (1697). Современная химия ферментов по своему положению в системе биохимических наук значительно отличается от «зимохимии» Э. Фишера.

ИССЛЕДОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ, ПОЛИПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

* (с. 262). В основу статьи положен текст доклада, сделанного Э. Фишером 6 января 1906 г. на заседании Немецкого химического общества. Статья впервые напечатана в Ber. chem. Ges., 1906, 39, 530.

Перепечатана в качестве «Введения» (Einleitung) к составленному самим Э. Фишером сборнику своих исследований по аминокислотам, полипептидам и белкам (*Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. J. Springer, 1906, S. 1—83.

При перепечатке снабжена примечанием Э. Фишера: «К моему глубочайшему сожалению, содержание моего доклада неоднократно обсуждалось в ежедневной прессе с фантастическими преувеличениями. Данная критическая статья, за рамки которой я не выходил в своем докладе, должна послужить доказательством того, что я ни в коей мере не повинен в такой преувеличенной оценке моих результатов».

2* (с. 263). Термин «альбумоза» был впервые предложен Л. Миалем, пытавшимся провести аналогию между ферментативным расщеплением белков и углеводов. Термины «альбумоза», «дисальбумоза», которыми обозначали полупродукты распада белков, весьма неопределенные по своему строению, не удержались в научной литературе.

3* (с. 263). Имеется в виду Химический институт Берлинского университета, где в одной из самых больших аудиторий Европы собирались заседания Немецкого химического общества.

4* (с. 266). Сёренсен Сёрен Петер Лауриц (1868—1939). Датский физико-химик и биохимик. В 1901—1938 гг. руководил химическим отделом Карлсбергской лаборатории. Известен благодаря методу формольного титрования карбоксильных групп аминокислот, носящему его имя.

5* (с. 270). Курциус Теодор (1857—1928). Немецкий химик. Открыл реакцию превращений азидов в эфиры изоциановой кислоты (реакция Курциуса), исследовал диазосоединения. Начинал работать вместе с Э. Фишером в лаборатории А. Байера в Мюнхенском университете. В 80-х годах синтезировал первые N-замещенные пептиды глицина, но не связал эти синтезы с теориями строения белка. Когда к работам по химии белка приступил Э. Фишер, Курциус продолжил свои исследования и соперничал с Э. Фишером в создании методов наращивания пептидной цепи. Создал азидный метод синтеза пептидов.

6* (с. 277). Абдергальден Эмиль (1877—1950). Немецкий химик. Учился у Г. Бунге в Цюрихе. Затем работал с Э. Фишером в Берлине. После смерти Э. Фишера создал дикетопиперазиновую теорию строения белка.

7* (с. 277). Данные сокращения действительны только для сводных таблиц, помещенных на с. 277—280.

8* (с. 281). Шифф Гуго (1834—1915). Итальянский химик. Работал в области химии альдегидов и аминов («Шиффовы основания»), аминокислот, глюкозидов и т. д. Осуществил много разнообразных синтезов.

9* (с. 281). Подробнее о синтезе белковоподобных веществ в XIX в. см.: *Шамин А. Н.* История химии белка. М., «Наука», 1977, с. 230—238.

10* (с. 282). Синтез глицилглицина, осуществленный Э. Фишером и Э. Фурно,— первый синтез истинного, не замещенного дипептида, в отличие от замещенных пептидов Т. Курциуса (см. с. 420).

11* (с. 285). Бопп Фридрих (1824—1849). Ассистент в лаборатории Ю. Либиха в Гиссене.

12* (с. 293). Принятые сокращения для названий журналов см. с. 277.

ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЯ

* (с. 332). Фарадеевская речь Э. Фишера, произнесенная на общем собрании Лондонского химического общества 18 октября 1907 г.

Была переведена на русский язык (*Э. Фишер*. 1. Химия протеинов и ее отношения к биологии. 2. Органический синтез и биология. Пер. с нем. В. В. Д. Киев, изд. студентов-медиков, 1909, 36 с.).

2* (с. 338). Способность ферментов осуществлять синтетические реакции привлекала пристальное внимание биохимиков в последней четверти XIX в. Эти реакции считались возможными при условии сдвига равновесия ферментативных процессов, как это имело место в химических реакциях. Впервые на возможность такого объяснения биокаталитических процессов указал А. Я. Данилевский, который в 1878 г. изучал ресинтез белков из продуктов их гидролитического разложения. В 1898 г. А. Крофт Хилл показал, что из продуктов распада мальтозы можно ресинтезировать изомальтозу в присутствии ферментных препаратов. Эти исследования вызвали многочисленные подражания и в течение более чем полувека рассматривались как основное объяснение биокаталитических процессов, протекающих в организме.

ХИМИЯ БЕЛКОВ И ЕЕ СООТНОШЕНИЯ С БИОЛОГИЕЙ

* (с. 346). Статья представляет собой изложение доклада, сделанного 24 января 1907 г. на торжественном заседании Прусской академии наук в Берлине. Опубликована в Sitzungsberichte der Königl. Preuß. Akad. d. Wissenschaften zu Berlin, 1907, 35. Перепечатана в сборнике работ Э. Фишера по аминокислотам, полипептидам и белкам, изданном М. Бергманом после смерти ученого (*Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1907—1909). Berlin, J. Springer, 1923, S. 1—21.

Переводилась на русский язык (см. примечание к предыдущей статье).

Этот доклад получил наибольшую известность в научных кругах и вызвал большой интерес общественности. Именно после него в журналах появились шаржи на Э. Фишера, где он был изображен синтезирующим в лаборатории колбасы, сосиски и т. п.

Впервые было обращено внимание на соотношение проблемы синтеза белка и химического синтеза живого. Большое значение было придано следующему утверждению Э. Фишера: «Белки не только составляют очень значительную часть живой протоплазмы — они являются также материалом, из которого организм приготовляет свои сильнейшие активн вещества, к каким без преувеличения можно отнести ферменты или энзимы,

принимающие, без сомнения, участие во всех важнейших процессах органического обмена веществ. И далее: «Химические исследования ферментов находятся еще в самых начальных стадиях. Все попытки установить их состав и строение до сих пор оставались безуспешными. Однако мы все же знаем, что они имеют некоторое сходство с белками, и, весьма вероятно, происходят из них. Поэтому можно ожидать, что успехи в изучении белковых веществ прольют свет и на природу ферментов, и уже теперь мне не кажется слишком смелым предприятием попытка их искусственного получения из природных или синтетических белков».

ИЗОМЕРИЯ ПОЛИПЕПТИДОВ

* (с. 363). В основу статьи положен доклад, сделанный на заседании Прусской академии наук в Берлине. Опубликована в Sitzungsber. der Königl. Preuß. Akad. der Wissenschaften, 1916, 990; Zeitschrift für physiologische Chemie, 1917, **99**, 54. Перепечатана в кн.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren. Polipeptide und Proteine. II. (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 22—42.

В этой статье впервые обсуждались возможности определения числа изомеров полипептидов и белков, построенных в соответствии с пептидной теорией. Доклад имел принципиальное значение, так как в нем впервые была сформулирована и подкреплена математическими выкладками мысль о возможности существования веществ, обладающих одновременно и химической, и биологической индивидуальностью. Допущения такого рода неоднократно высказывались биохимиками в конце XIX в., однако до работ Э. Фишера утверждения о возможности существования бесконечного числа изомеров единообразно построенных веществ были бездоказательными. Но необходимость решения этого вопроса назрела как раз на рубеже XIX и XX вв. в связи с первыми шагами генетики (см.: *Шамин А. Н.* Открытия, создавшие молекулярную биологию.— Журн. Всес. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1977, № 6, с. 668—678).

2* (с. 364). На факт участия Макса Планка в создании формул расчета числа изомеров его биографы ранее не обращали внимания.

3* (с. 372). Орнитин, открытый в 1877 г. М. Жаффе в составе гуано, не является аминокислотой, входящей в состав белковых веществ, однако Э. Фишер допускал возможность того, что орнитин является нормальным компонентом белков.

4* (с. 378). Ф. Гофмейстер (1850—1922), независимо от Э. Фишера предположивший, что белки построены из аминокислот, соединенных амидной связью, был ближе к истине при оценке размеров молекулы гемоглобина, которая состоит из четырех субъединиц с молекулярной массой около 17000. Даже молекулярная масса инсулина (около 6000, 51 аминокислотный остаток) была выше тех величин, которые постулировал Э. Фишер для белков.

О РАСЩЕПЛЕНИИ НЕКОТОРЫХ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ НА ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

* (с. 380). Впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1889, **32**, 3451. Поступила в редакцию 14 августа 1899 г. Перепечатана в сб.: Fischer E. Unersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 87—108.

Основная статья из цикла, посвященного вопросам препаративного получения оптических изомеров аминокислот (в том числе и в результате химического синтеза). Эти рабо-

ты привели к открытию того факта, что белки построены из *l*-аминокислот и вместе с данными о природных стереоизомеров сахаров содействовали началу разработки проблемы стереоизомерии живой материи.

О СЛОЖНЫХ ЭФИРАХ АМИНОКИСЛОТ

* (с. 399). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1904, 34, 433. Поступила в редакцию 12 февраля 1901 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 173—195.

Этой работой Э. Фишера было начато создание количественной аналитической химии аминокислот. Вместе с тем эти работы означали прогресс и в создании препаративной химии аминокислот. Сам Э. Фишер отмечал: «Учитывая большое значение, которое имеют аминокислоты как продукты расщепления белковых веществ, я счел желательным снова заняться изучением сложных эфиров с целью разработки более совершенных методов очистки и разделения аминокислот, а также получения их разнообразных производных» (см.: *Шамин А. Н., Джабраилова Н. А.* Развитие химии аминокислот. М., «Наука», 1974, с. 77 и далее).

Первый шаг в количественном анализе аминокислот сделали А. Коссель и Ф. Кутчер, разработавшие метод выделения из гидролизатов белков аргинина, гистидина и лизина в чистом виде с последующим их весовым определением. Метод был основан на образовании нерастворимых солей серебра аргинина и гистидина и осаждении лизина фосфорновольфрамовой кислотой.

Использование хлоргидратов аминокислот по методу Т. Курциуса было затруднено из-за сложности переосаждения солей точным количеством серебра.

О НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОКОЛЛА

* (с. 420). Статья подготовлена Э. Фишером совместно с Э. Фурно (1872—1949) и опубликована впервые в Ber. chem. Ges., 1901, 34, 2868. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 279—289.

Статья имеет историческое значение, так как в ней описано получение первого чистого дипептида. Это было первое доказательство возможности получения цепочек аминокислот, соединенных пептидной связью. Э. Фурно, известный французский химик, впоследствии прославившийся работами в области фармакологии, создатель ряда сульфамидных препаратов, стажировался в 1900—1901 гг. в лаборатории Э. Фишера.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИПЕПТИДА

* (с. 429). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1903, 36, 2094. Поступила в редакцию 18 июня 1903 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, 1906, S. 302—314.

Статья представляет интерес как изложение попытки создания Э. Фишером общего метода синтеза пептидов. Этот метод, названный карбэтоксильным, сводился к получению карбэтоксипроизводных этиловых эфиров пептидов. Он интересен использованием защитных группировок, препятствующих взаимодействию исключаемых из реакции аминогрупп с карбоксилами.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ ДИПЕПТИДОВ

* (с. 441). Исследования, описанные в статье, были проведены Э. Фишером совместно с Э. Отто, который умер до окончания работ. Статья была опубликована в Ber. chem. Ges., 1903, 36, 2106. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 315—325.

Совершенствуя метод, разработанный им совместно с Э. Отто, Э. Фишер достиг наибольших успехов в синтезе пептидов. Этот метод вошел в историю химии под названием галогенацильного.

СИНТЕЗ ПОЛИПЕПТИДОВ

* (с. 451). Статья опубликована впервые в Ber. chem. Ges., 1907, 40, 1754. Поступила в редакцию 2 апреля 1907 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 377—390.

В статье описан синтез наибольшего по величине полипептида из синтезированных Э. Фишером. Лишь через девять лет удалось увеличить этот 18-членный пептид на одно звено. Это сделали Э. Абдергальден и А. Фодор (*Abderhalden E., Fodor A.* Synthese von hochmolekularen Polypeptiden aus Glycokoll.— Ber. chem. Ges., 1916, 49, 561).

О ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ ДИПЕПТИДОВ И ОБ ИХ ОТНОШЕНИИ К ФЕРМЕНТАМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

* (с. 463). Статья подготовлена Э. Фишером совместно с П. Бергелем. Впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1903, 36, 2592. Поступила в редакцию 9 июня 1903 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 572—588.

Работа интересна не только тем, что в ней предпринята попытка впервые определить специфичность ферментов по отношению к пептидной связи между различными аминокислотами, но и тем, что в ней описаны приемы определения последовательности аминокислотных остатков в пептидах с помощью определения N-концевых аминокислот через получение их β-нафталинсульфопроизводных. Разработанный Э. Фишером принцип был через 40 лет успешно применен для определения строения инсулина Ф. Сенгером.

[2]* (с. 464). Ненцкий Марцелий Вильгельмович (1847—1901), биохимик и микробиолог. Работал в Швейцарии (профессор физиологической химии и руководитель медико-химического института университета в Берне). С 1891 г. до своей смерти возглавлял химический отдел Института экспериментальной медицины в Петербурге. Большое внимание уделял проблемам азотистого обмена в организме, установил химическую природу гема и химическое родство геомоглобина и хлорофилла (последнее с Л. Мархлевским).

[3]* (с. 464). Гулевич Владимир Сергеевич (1867—1933), советский биохимик. Внес большой вклад в изучение азотистого обмена у животных, химию аминокислот и белков. В его лаборатории в Московском университете был выполнен цикл работ по синтезу α- и β-аминокислот, открыт карнозин, карнитин. Находился в переписке с Э. Фишером.

[4]* (с. 477). В 1883 г. Т. Курциус описал спонтанный переход эфира глицина в глицил-глицин-дикетопиперазин и вещество, дающее положительную биуретовую реакцию.

Это соединение Курциус идентифицировать не сумел и назвал его «биуретовым основанием». В дальнейшем Курциус показал, что процесс образования биуретового основания можно в известных пределах контролировать, удаляя из реакционной смеси воду. При этом подавлялось образование дикетопиперазина и повышался выход «биуретового основания», которое Курциус принял, как оказалось совершенно правильно, за этиловый эфир триглицина.

О ГИДРОЛИЗЕ БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

* (с. 478). Изложение доклада Э. Фишера на заседании Общества естествоиспытателей в Карлсбаде (Карловы-Вары) в 1902 г. Текст данного автореферата опубликован в Chemiker-Zeitung, 1902, Jg. 26, N 80, S. 939. Перепечатан в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 621—623.

В статье впервые описаны случаи выделения пептидов из белковых гидролизатов, чем доказывалось существование пептидной связи в молекуле белка.

О ГИДРОЛИЗЕ КАЗЕИНА СОЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ

* (с. 480). Статья впервые опубликована в Zeitschr. physiol. Chemie, 1901, 33, 151. Поступила в редакцию 5 июля 1901 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 633—653.

В статье описано первое систематическое количественное определение отдельных аминокислот в белковом гидролизате. Этой работой была показана возможность полного количественного анализа аминокислот в белках. Использование эфирного метода привело не только к уточнению данных о строении белков и получению сведений о содержании отдельных аминокислот в молекуле белка, но и к открытию новых аминокислот, прежде всего пролина и оксипролина.

2* (с. 493). Фактически П. Шютценберже не удалось выделить ни одной аминокислоты с полной достоверностью. Его «лейцеины» представляли собой весьма неопределенные соединения. Заслугой Шютценберже является последовательное использование структурных формул в попытках представить строение белка. Подробнее об так называемой «уреидной теории» строения белка П. Шютценберже см.: *Шамин А. Н.* История химии белка. М., «Наука», 1977, с. 111—114.

3* (с. 493). Левен Фебус [Левин] (1869—1940). Американский биохимик. Уроженец России. Известен работами по химии нуклеиновых кислот. Создал гипотезу строения нуклеиновых кислот, представив их как полимеры нуклеотидов (тетрануклеотидная гипотеза).

О НОВОЙ АМИНОКИСЛОТЕ ИЗ КЛЕЯ

* (с. 498). Статья впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1902, 35, 2660. Поступила в редакцию 2 июля 1902 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 680—685.

В статье описано открытие оксипролина (оксипирролидин-α-карбоновой кислоты).

ОБРАЗОВАНИЕ ПОЛИПЕПТИДОВ ПРИ ГИДРОЛИЗЕ БЕЛКА

* (с. 504). Статья написана Э. Фишером совместно с Э. Абдергальденом и впервые напечатана в Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 3544. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 716—735.

Работы, посвященные выделению полипептидов различного строения из частичных гидролизатов белка, считались Э. Фишером очень важными. Выделение таких пептидов он считал решающим доказательством истинности пептидной теории. Однако среди продуктов гидролиза белков Э. Фишер и Э. Абдергальден обнаружили дикетопиперазины. Несмотря на то что после работ Т. Курциуса и самого Э. Фишера была известна исключительная легкость циклизации аминокислот, дипептидов и их эфиров, ученые не исключили полностью возможность предсуществования дикетопиперазинов в молекуле белка. Впоследствии эта работа повлекла за собой развитие Э. Абдергальденом дикетопиперазиновой гипотезы строения белка.

²* (с. 505). Схема реакции определения N-концевых аминокислот, впервые разработанная Э. Фишером, получила развитие в ряде работ (см.: *Шамин А. Н.* История химии белка. М., «Наука», 1977, с. 195—204).

СИНТЕЗ СЕРИНА, *l*-ГЛЮКОЗАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ДРУГИХ ОКСИАМИНОКИСЛОТ

* (с. 521). Эта статья, написанная Э. Фишером совместно с Германом Лейксом, была впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1902, **35**, 3787 и перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin, J. Springer, 1906, S. 248—266.

В статье продолжено изложение результатов работ, посвященных химии серина и изосерина, которые были доложены Э. Фишером в Прусской академии наук в Берлине (см.: Sitzungsberichte, 1902, S. 78; Chemisches — Centralblatt, 1902, **1**, 762).

Цикл работ Э. Фишера, посвященный взаимопревращениям серина, аланина, цисте ина и β-хлорпропионовой кислоты, привлек особое внимание.

После того как Э. Крамер среди продуктов гидролиза белков обнаружил серин в 1865 г., эта аминокислота из-за наличия β-оксигруппы привлекала особое внимание химиков, изучавших строение белков. Статья Крамера «О составных частях шелка», где им предсказаны переходы серина в аланин и цистин (и частично доказаны), описанные на основании теории типов, в русском переводе опубликована в «Приложениях» к кн.: *Шамин А. Н.*, *Джабраилова Н. А.* «Развитие химии аминокислот» (М. «Наука», 1974, с. 120—133).

Э. Фишер придавал этим переходам исключительное значение. Он допускал, что подобными превращениями оптически активных соединений биосинтез аминокислот может быть связан с углеводным обменом.

²* (с. 521). Меликов (Меликишвили) Петр Григорьевич (1850—1927), советский химик, член-корреспондент АН СССР. С 1895 г. по 1917 г. профессор Новороссийского университета в Одессе. Открыл и изучил новый класс органических кислот — глицидные кислоты. Под его руководством выполнил первые работы по химии аминокислот Н. Д. Зелинский.

ПРЕВРАЩЕНИЕ *l*-СЕРИНА В *d*-АЛАНИН

* (с. 538). Статья написана Э. Фишером совместно с К. Раске и впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1907, **40**, 3717. Поступила в редакцию 10 августа 1907 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 266—273.

[2*] (с. 538). В перепечатке примечание: «По всей вероятности, в оригинале ошибочно говорится о восстановлении аланина, а не серина».

ПРЕВРАЩЕНИЕ *l*-СЕРИНА В АКТИВНЫЙ ПРИРОДНЫЙ ЦИСТИН

* (с. 545). Статья написана Э. Фишером совместно с Карлом Раске. Впервые опубликована в Ber. chem. Ges., 1908, **41**, 893. Поступила в редакцию 11 марта 1908 г. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 274—278.

ВАЛЬДЕНОВСКОЕ ОБРАЩЕНИЕ И ПРОЦЕСС ЗАМЕЩЕНИЯ

* (с. 549). Статья впервые опубликована в Justus Liebig's Annalen der Chemie, 1911, **321**, 123. Перепечатана в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 736—749.

[2*] (с. 549). Вальденовское обращение (или оптическая инверсия, инверсия Вальдена) было открыто профессором Рижского политехнического института, действительным членом Петербургской академии наук Паулем (Павлом Ивановичем) Вальденом в 1893 г. Название «Вальденовское обращение» открытому явлению дал Э. Фишер, который оценил его как «наиболее поразительное открытие в области оптически активных веществ после основополагающих исследований Пастера» (Ber. chem. Ges., 1906, **39**, 2894).

Подробно это явление П. И. Вальден описал в диссертации «Материалы к изучению оптической изомерии» (СПб., 1898), за которую ему была присуждена степень доктора в Петербургском университете.

[3*] (с. 551). Вернер Альфред (1866—1919), швейцарский химик-неорганик, один из основателей химии комплексных соединений. Его работой совместно с А. Ганчем (*Hantzsch A.*, *Werner A.* Ueber räumliche Anordnung der Atome in stickstoffhaltigen Molekülen.— Ber. chem. Ges., 1890, **23**, 11) были развиты новые представления о стереохимии азотсодержащих соединений. А. Вернер в 1904 г. подготовил «Учебник стереохимии», где суммировал свои взгляды на развитие идей Я. Г. Вант-Гоффа (Lehrbuch der Sterechemie. Jena, G. Fischer, 1904).

Э. Фишер внимательно следил за этими исследованиями и публикациями.

[4*] (с. 556). Вислиценус Йоханнес (1835—1902). Немецкий химик-органик. Предшественник Э. Фишера по профессуре в Вюрцбургском университете. После 1887 г. показал, что стереохимическая теория позволяет установить конфигурации различных стереоизомеров непредельных углеводородов, но не смог объяснить перехода ненасыщенных соединений в насыщенные и закономерности образования при этом изомерных форм (см.: *Быков Г. В.* История стереохимии органических соединений. М., «Наука», 1966).

ДОПОЛНЕНИЕ К СООБЩЕНИЮ «ВАЛЬДЕНОВСКОЕ ОБРАЩЕНИЕ И ПРОЦЕСС ЗАМЕЩЕНИЯ»

* (с. 560). Это дополнение к предыдущей статье было напечатано в Justus Liebig's Annalen der Chemie, 1911, 386, 379 и перепечатано в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 750—759.

2* (с. 561). Ван Слайк Дональд Декстер (1883—1971), американский биохимик. Стажируясь в лаборатории Э. Фишера, выполнил с ним ряд исследований. Автор метода определения белкового азота (*Van Slyke D. D.* A Method for quantitative determination of aliphatic aminogroup.— J. biol. Chem., 1911, 9, 185).

3* (с. 562). Чугаев Лев Александрович (1873—1922), советский химик. Превращение ментола в ментен было одним из первых применений открытого Чугаевым ксантогенового метода. Этой работе предшествовало детальное исследование превращений ментена, в частности реакций его окисления.

ВАЛЬДЕНОВСКОЕ ОБРАЩЕНИЕ И ПРОЦЕСС ЗАМЕЩЕНИЯ. II

* (с. 568). Впервые напечатано в J. Liebig's Ann. der Chemie, 1912, 394, 350. Перепечатано в сб.: *Fischer E.* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptode und Proteine (1907—1919). Berlin, J. Springer, 1923, S. 760—768.

ЭМИЛЬ ФИШЕР (1852—1919)

ОЧЕРК ЖИЗНИ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ЖИЗНЬ

Эмиль Фишер был одним из крупнейших химиков мира, творивших на рубеже XIX—XX вв. Его научное наследие активно разрабатывали в течение всей первой половины XX века, и трудам Э. Фишера, его вкладу в науку был посвящен ряд статей и обзоров известнейших химиков. Было написано и несколько кратких биографических очерков. Однако лишь две работы более или менее полно обрисовывают жизненный путь знаменитого немецкого химика. Первая из них — это его автобиография, посмертно изданная М. Бергманом (*Fischer E.* Aus meinem Leben. Berlin, 1922). Вторая — биография Э. Фишера, написанная К. Хёшем сразу после смерти Э. Фишера и изданная Немецким химическим обществом (*Hoesch Kurt.* Emil Fischer. Sein Leben und sein Werk. Berlin. Ber. chem. Ges., Sonderheft 54, 1921).

Обе работы представляют большой интерес — первая потому, что хранит в себе неповторимые черты личности самого Э. Фишера, вторая — потому, что является наиболее полным, написанным «с близкого расстояния» биографическим очерком, полным живых свидетельств и оценок. Но именно эта приближенность к живому Э. Фишеру делает необходимой продолжение работы над воссозданием биографии немецкого химика. Автобиография ученого, естественно, не всегда полна, а очерк Хёша при всех его достоинствах иногда апологетичен. Но важно иное. Прогресс той науки, основы которой он закладывал, делает необходимой переоценку его исторической роли в развитии химии, новый ретроспективный показ судьбы его работ, их необыкновенно долгой жизни в науке.

Сейчас мы отчетливо видим, насколько он превосходил многих своих современников, коллег, работавших в одни годы с ним, нередко над одними и теми же проблемами. Это превосходство и в конкретных экспериментальных достижениях, и в теоретических разработках дополнялось редким даром — способностью проникнуть в будущее, представить большинство возможных путей развития своей науки. Именно это делает Эмиля Фишера ученым-классиком: он не только многое открыл, но и наметил путь дальнейшего уверенного движения вперед.

Эмиль Фишер родился 9 октября 1852 г. в маленьком прирейнском городке Эйскирхене, недалеко от Бонна, в семье состоятельного предпринимателя. Э. Фишер был единственным мальчиком в семье. Отец надеялся, что он продолжит его дело и станет коммерсантом. Было сделано все, чтобы мальчик получил хорошее начальное образование. Сначала с ним занимался специаль-

ный домашний учитель, затем он учился в закрытых гимназиях в Ветцларе, а позднее в Бонне.

После того как в 1868 г. Э. Фишер окончил гимназию, отец устроил его на работу в контору своего зятя М. Фридриха — лесоторговца из Рейта. Он хотел познакомить сына с деловой жизнью, причем сделать это в максимально благоприятной обстановке. Но Эмиль проявил весьма малый интерес к своим обязанностям. В то время как отец думал, что судьба сына решена, в мальчике проснулась тяга к естественным наукам. Купив учебники по физике и химии, он соорудил себе в помещении лесного склада домашнюю лабораторию и уделял ей гораздо больше времени и внимания, чем изучению коммерции.

После долгих споров в семье, не без поддержки М. Фридриха, Эмилю было разрешено стать студентом. Но специальность — химию — отец избрал сыну сам. Он полагал, что это более перспективная специальность, лучшая, чем физика, которой интересовался Эмиль. Химия, как считал отец, поможет сыну приложить силы в развивающейся немецкой химической промышленности и обеспечит постоянный заработок, если не откроет путь к богатству.

Однако тогда, в 1870 г., Э. Фишеру не удалось поступить в университет — ему помешала болезнь. Впервые у юноши проявились симптомы хронического кишечного заболевания, которое причиняло ему страдания всю жизнь и, вероятно, содействовало развитию у него рака кишечника в конце его жизни.

Домашнее лечение не помогло, и летом 1870 г. мать увезла Эмиля на воды в Эмс.

Это было неспокойное время. 60-е годы XIX века были очень важными в истории Западной и Центральной Европы. Промышленная революция из всех европейских государств сильнее всего преобразила Германию. Раздробленная агломерация мелких бедных государств была политически объединена Бисмарком. Крупное производство, машинное в своей основе, стало в ней господствующим во всех отраслях промышленности. К 1860 г. немецкая металлургия обогнала бельгийскую, а к 1870 г.— французскую. Развивалась химическая промышленность, расширилось внедрение машин в сельское хозяйство, в нем широкое распространение получили агрохимические приемы повышения плодородия почв.

Экономическое усиление Германии и антидемократическое решение вопроса ее политического объединения привели к усилению прусского милитаризма. В 1862 г. король Пруссии Вильгельм I сделал канцлером О. Бисмарка, лозунг которого «железом и кровью» объединить Германию оказался далеко не внутренним делом. Принятие датским парламентом в ноябре 1863 г. новой конституции и обострение в связи с этим вопроса о Шлезвиге послужило поводом к войне. В 1864 г. германские государства предъявили ультиматум: в 48 ч отменить новую конституцию, а после его отклонения австро-прусские войска вторглись в Шлезвиг. Это был первый шаг к насильственному объединению Германии. После Датской войны 1864 г. конфликт из-за Шлезвиг-Гольштейна привел к войне между прежними союзниками. Бисмарк спровоцировал между Пруссией и Австрией вооруженный конфликт. Начавшаяся война завершилась разгромом Австрии при Садовой.

Последним этапом войн Пруссии за объединение Германии стала Франко-прусская война 1870—1871 гг.

Эта война косвенным образом отразилась и на судьбе юного Э. Фишера. После поражения при Седане Эльзас отошел к Германии, старинный Страсбург с его университетом стал немецким городом. Именно там через несколько лет пришлось заканчивать свое образование немецкому юноше.

Но в 1870 г. он продолжал болеть. Курс лечения в Эмсе не помог. Э. Фишер уехал в Кёльн, где в семье его дяди — врача, под постоянным наблюдением, под действием методического лечения болезнь отступила.

В 1871 г. Э. Фишер поступил в Боннский университет. Довольно быстро выяснилось, что это был не лучший выбор для получения химического образования. Преподавание в Боннском университете в ту пору отличалось теоретичностью и сухостью. Даже блестящие и содержательные лекции А. Кекуле не дополнялись серьезной практической работой в лаборатории. Трудными для восприятия были лекции знаменитого Р. Клаузиуса. Читавший курс ботаники И. Ганштейн основное внимание уделял вопросам систематики и анатомии растений, не интересуясь новым и быстро развивавшимся в те годы направлением — физиологией растений.

Практическими работами по аналитической химии, которые надо было закончить прежде чем попасть в лабораторию Кекуле,руководил Энгельбах. Работа в практикуме велась по старому руководству Г. Вилля, часто безо всякой помощи со стороны преподавателя. Э. Фишер разочаровался в работе и всерьез подумывал заняться физикой, оставив надежду стать химиком.

Осенью 1872 г. Эмиль вместе со своим двоюродным братом Отто, впоследствии также ставшим известным химиком, профессором Эрлангенского университета, решил перейти из Боннского университета в Страсбургский. В следующем, 1873 г. к ним присоединился другой двоюродный брат Э. Фишера, Эрнест. Братьев Фишеров привлекла в Страсбург слава А. Байера. Однако не менее привлекательной для них была и жизнь Страсбургского университета, сильно отличающаяся от жизни других немецких университетов. В Страсбурге была не только большая свобода в выборе занятий, но и более тесные и доверительные отношения между студентами и преподавателями.

В Страсбурге Э. Фишер прошел и хорошую школу химика-аналитика под руководством Ф. Розе. Однако свое призвание он увидел в органической химии. Работая у Байера, Фишер сделал свое первое, но крупное открытие. Ему удалось синтезировать фенилгидразин.

Байер, стараясь привлечь способных учеников, нередко использовал следующий педагогический прием: заинтересовав студента определенным кругом проблем, он затем предоставлял ему самому выбрать тему научной работы или диссертации. Так он поступил и с Э. Фишером, и с его братом Отто. Первый выбрал темой диссертации проблемы фталеинов, Отто работал над изучением розанилиновых красителей.

Защита диссертации Э. Фишера прошла не совсем удачно. Представив хорошую работу, он не совсем гладко сдал докторский экзамен, включавший вопросы по разным дисциплинам, нередко далеким от интересов молодого

ученого, в частности по геологии. Однако А. Байер сразу после защиты диссертации предложил Э. Фишеру место ассистента на своей кафедре.

Окончание университета и успехи Э. Фишера в химии заставили, наконец, отца изменить мнение о научной карьере сына. Он выделил сыну довольно значительный капитал, который сделал его независимым и позволил ему полностью посвятить себя исследовательской работе, не заботясь особенно о поисках доходных преподавательских мест.

Пребывание в Страсбургском университете дало Э. Фишеру опыт работы с красителями розанилиновой группы, занимаясь синтезом флуоресцеина, он хорошо познакомился со свойствами эозина. Это помогло ему подсказать своему брату Эрнесту Фишеру, ставшему к тому времени хирургом и паталогоанатомом, новый способ окрашивания анатомических и гистологических препаратов с помощью эозиновых красителей. Этот способ окраски в гистологических исследованиях в истории науки оказался связанным с именем Эрнеста Фишера.

В 1875 г. А. Байер перешел в Мюнхенский университет. В 1879 г., проработав семь семестров ассистентом в Страсбургском университете, вслед за учителем, но уже с перспективой на профессорскую должность, Фишер перешел в Мюнхен. Летом 1875 г. Э. и О. Фишеры посетили Вену и ознакомились с лабораториями Венского университета. Для Фишера посещение Вены оказалось ценным еще и потому, что там он познакомился со Зденко Скраупом. Их научные интересы впоследствии тесно переплетались, а над некоторыми проблемами им пришлось даже совместно работать.

Переезд в Мюнхен был связан с несколькими причинами. Во-первых, Фишер, намеревался продолжить работу над фенилгидразином и его производными под руководством Байера. Во-вторых, условия работы в Мюнхене были в то время одними из лучших в Германии. Университет не только обладал прекрасной лабораторией, к тому же еще переоборудованной специально к приезду А. Байера, но там началось строительство нового здания Химического института. Наблюдая за строительством и оборудованием этого здания, Э. Фишер приобрел ценный опыт, который пригодился ему впоследствии при строительстве основанного им в Берлине Института органической химии Берлинского университета.

В лаборатории Байера в Мюнхене одновременно с Э. Фишером работал Т. Курциус, прославившийся впоследствии синтезом первого азосоединения алифатического ряда, эфира диазоуксусной кислоты, а также азидов кислот, и превращением их в первичные амины (реакция Курциуса). Он оказался также соперником Э. Фишера в исследованиях пептидов и их синтезе и даже претендентом на приоритет в синтезе первого синтетического пептида.

В годы работы в Мюнхене Фишер приобрел славу исключительно умелого и быстро работающего экспериментатора. В дальнейшем всю свою жизнь он поражал коллег быстротой и точностью исследований. Эта слава, все увеличиваясь, стала одной из основных причин, по которым к нему стремились попасть на работу многочисленные ученики из всех стран мира, что содействовало созданию одной из самых больших в истории химии научных школ.

В Мюнхене Э. Фишер продолжал исследования фенилгидразина, который оказался интересным реактивом, легко вступающим в реакции с альдегидами и кетонами с образованием хорошо кристаллизующихся веществ — фенилгидразонов. Эти свойства стали использовать для разделения смесей альдегидов и кетонов, для характеристики альдегидов или кетонов по температурам плавления соответствующих фенилгидразонов. А. Байер стремился, чтобы его сотрудник нашел пути и для применения фенилгидразина в синтезе, надеясь использовать его в исследованиях индольных производных, в частности индиго.

Э. Фишер ввел фенилгидразин в синтез скатола, что было первым успехом в синтезах на его основе.

В 1878 г. Э. Фишер по совету А. Байера, опубликовав результаты исследований по фенилгидразину, представил совету университета прошение на занятие должности приват-доцента. Для этого необходимо было иметь ученое звание доцента, а следовательно, не только представить серьезные научные публикации, но и сдать специальный экзамен и прочитать публичную лекцию на тему, избранную советом.

Э. Фишер сдал экзамен, его работы были признаны заслуживающими самой высокой похвалы, но ему не повезло с лекцией. Рейнский говор ученого вызвал пожелание совета, чтобы будущий преподаватель усовершенствовал свое произношение, чем Фишер и занялся с присущей ему добросовестностью.

В 1879 г. Мюнхенский университет покинул заведующий аналитическим отделением Я. Фольгард, перебравшийся в Эрлангенский университет. На его место, по представлению А. Байера, был избран Э. Фишер.

К этому времени им совместно с О. Фишером была завершена еще одна интересная работа, позволившая установить структуру розанилина (фуксина).

Работа в качестве профессора, руководителя отдела аналитической химии, требовала теперь от Фишера не только лабораторных исследований, но и внимания к занятиям и практической работе студентов. С этого времени началась работа Э. Фишера с учениками,в отборе которых он проявлял исключительное искусство и интуицию. Первым его учеником стал Л. Кнорр, впоследствии крупный химик-органик, профессор Иенского университета, работавший в области химии хинолина, пиррола, пиразола, изучавший алкалоиды. Под руководством Э. Фишера Кнорр выполнил свои первые синтезы, в частности синтез пиперилгидразина. У Фишера стал работать и другой студент — Г. Рейзенегер.

Научные интересы Э. Фишера переместились в область производных пурина, а также различных его производных, прежде всего алкалоидов. Из мочевой кислоты Э. Фишер получил новым методом трихлорпурин, а из трихлорпурина — ксантин. Метилировав ксантин, Э. Фишер получил кофеин — основной алкалоид зерен кофе.

Сравнительно молодой, ему еще не было тридцати лет, Э. Фишер приобрел широкую известность, его работы были признаны не только в Германии, но и в других странах. Он стал получать лестные предложения работы, которые обещали ему больше свободы и научных возможностей.

В 1882 г. ему предложили профессуру в Аахенском политехникуме, а затем место профессора в Эрлангенском университете.

Э. Фишер выбрал Эрланген, маленький университетский городок, расположенный к северу от Нюрнберга. Вместе с Э. Фишером в Эрлангенский университет перешли Л. Кнорр и Г. Рейзенегер, ставшие после получения докторских степеней ассистентами Э. Фишера. Работа маленькой исследовательской группы приобрела новое направление. Изучая реакции фенилгидразина с различными альдегидами и кетонами, Рейзенегер получил продукты его взаимодействия с фруктозой. Эта реакция заинтересовала Фишера. Он почувствовал, какие возможности таит изучение сахаров с помощью нового реактива.

Основной задачей, которую поставил перед собой Э. Фишер, было выяснение строения сахаров, доказательство правильности предложенных формул синтезом и выяснение возможностей систематизации этой многочисленной и таинственной группы соединений. Э. Фишер стал привлекать к работе других студентов и сотрудников, прежде всего Ю. Тафеля, И. Гиршбергера и др.

Однако Э. Фишер не оставлял и исследования веществ пуриновой группы, а также связанной с ней мочевой кислоты. Следует отметить, что Э. Фишер был одним из первых химиков, кто «почувствовал» на себе высокие цены препаратов и химикалиев, с которыми приходится работать химику, избравшему в качестве объекта исследований природные соединения. Большинство необходимых реактивов Фишеру и его сотрудникам приходилось готовить самим. Некоторые реактивы они покупали за счет незначительного университетского бюджета. Однако основную массу препаратов им приходилось получать в лабораториях фармацевтических и химических предприятий, заинтересованных в услугах крупного химика. Так, для получения мочевой кислоты он закупил в Голландии у фармацевтической фирмы Ван-Гувена экскременты змей, стоивших чрезвычайно дорого, но уступленных с некоторой скидкой. Из этого сырья Э. Фишер получил около 250 г кристаллической мочевой кислоты, надолго обеспечив себе материал для синтезов. Э. Фишером в Эрлангене был выполнен цикл исследований по химии мочевой кислоты, ставший одним из центральных в группе работ по мочевой кислоте, пуриновым производным.

Но в начале лета 1884 г. Э. Фишер внезапно заболел: на простуду, вероятно, наложилось отравление в лаборатории. Его преследовал мучительный, непрекращающийся кашель. Работу пришлось прекратить. Э. Фишер уехал из Эрлангена. На его место советом университета был избран О. Фишер.

Э. Фишеру пришлось уехать в горы. Он отправился в городок своей юности — Рейт, расположенный на отрогах Альп, на самой границе с Австрией. Осенью он приехал в Эрланген, чтобы передать дела Отто, затем снова уехал в Рейт, а зимой перебрался сначала во Францию, затем на Корсику. Здоровье его стало улучшаться.

Весной 1885 г. Э. Фишер был заочно избран профессором химии Вюрцбургского университета. Это место освободилось в результате перехода профессора И. Вислиценуса в Лейпциг. Совет Вюрцбургского университета ре-

шил, что перерыв в работе Э. Фишера может быть удобным случаем, чтобы заполучить к себе талантливого ученого. Совет направил к Фишеру своего представителя с решением об избрании и поручением добиться его переезда в Вюрцбург.

Э. Фишер согласился с условием, что вместе с ним на работу в Вюрцбург переедет Л. Кнорр. Однако вместе с Э. Фишером в Вюрцбург отправился и Ю. Тафель. Он стал работать в частной лаборатории, которую организовал Э. Фишер, обнаружив, что Химический институт университета совершенно не приспособлен для исследовательской работы. Не было вентиляции, вытяжных шкафов. Усилиями нового профессора лаборатории института были переоборудованы для научной работы. Однако основные исследования сахаров, принесшие Э. Фишеру поистине мировую славу, родились в его частной лаборатории.

Часть опытов по получению акролеина Э. Фишер проводил на химической фабрике в Хёхсте-на-Майне, где на открытом воздухе был установлен огромный котел для полупромышленного получения акролеина. Эти работы едва не закончились трагически: произошел выброс паров брома, и Тафель получил серьезное отравление. Однако работу удалось завершить, Э. Фишер и Ю. Тафель получили значительные количества бромида акролеина, из которого в лаборатории в Вюрцбурге синтезировали гексозу, оказавшуюся смесью α- и β-акроз.

В 1887 г. Э. Фишер сделал предложение А. Герлах. В 1888 г. у четы Фишеров родился первенец, получивший имя Герман Отто Лоренц.

Исследования сахаров, привлекшие большое внимание, воодушевляли Э. Фишера и все растущую группу его учеников и сотрудников. С ним стали работать О. Пилоти, Л. Ах. Произошло некоторое разделение труда — сам Фишер, Тафель, Пилоти, Гиршбергер все больше внимания уделяли исследованиям сахаров. Л. Ах, ставший ассистентом Фишера по университету, в университетской лаборатории завершал исследования по пуринам и его производным. Впоследствии к нему присоединился его брат Ф. Ах, умерший в разгар исследования.

Успехи Э. Фишера в расшифровке строения углеводов, предложенная им номенклатура этого класса соединений способствовали тому, что Фишер был приглашен одним из первых участвовать в работе комиссии по номенклатуре химических соединений, созываемой в Женеве. Президентом Конференции был избран Ш. Фридель, однако важную роль в руководстве работой конференции играли А. Байер и Э. Фишер. Постановления Международной комиссии для реформы химической номенклатуры, принятые на Женевском конгрессе 19—22 апреля 1892 г., были для Э. Фишера и других участников работы в Женеве воодушевляющим примером международного сотрудничества ученых на благо мировой науки.

Известность Э. Фишера перешагнула далеко за границы Германии. Профессор небольшого провинциального университета стал получать множество приглашений на работу на выгодных и почетных условиях. Кроме повторного приглашения в Аахен ученому предлагали профессуру университета в Гейдельберге, в Швейцарии, в Цюрихе и, наконец, в Берлине, где после

смерти А. В. Гофмана освободилось место руководителя Химического института.

Приглашение в Берлин было эквивалентно признанию Э. Фишера первым химиком Германии, и после долгих колебаний он согласился переехать в Берлин. Однако непременным условием своего избрания он поставил строительство нового здания Химического института. Здание института, построенное Гофманом, уже не отвечало требованиям экспериментальных исследований и преподавания. Фишер предложил проект нового здания, представлявшего собой в то время лучшее здание подобного типа в мире.

Ему удалось добиться согласия на строительство нового здания, и в конце 1892 г. он с семьей переехал в Берлин. На его место в Вюрцбурге, как до этого в Эрлангене, был избран О. Фишер.

Пока строилось новое здание, Фишер работал в старом здании Химического института с переехавшим вслед за ним Ахом, англичанином А. Кросли. Исследования по сахарам были дополнены исследованиями глюкозидов, развернулись исследования ферментов, составившие новое направление не только в органической химии, но и зарождавшейся биохимии.

В 1895 г. вскоре после рождения третьего сына умерла жена Фишера. Смерть ее тяжело повлияла на Фишера. Но сильный характер победил, он углубился в работу. Последнее пятилетие XIX века стало одним из самых плодотворных периодов работы ученого. Синтезы глюкозы, фруктозы, изучение строения глюкозидов, уточнения в номенклатуре сахаров, открытие специфичности действия ферментов сделали Э. Фишера одним из самых знаменитых химиков мира. В 1902 г. его исследования в области углеводов были отмечены Нобелевской премией. Она присуждалась в истории науки во второй раз. Первым химиком, получившим ее, был Я. Г. Вант-Гофф. На следующий год Нобелевским лауреатом оказался Э. Фишер.

Успехи в изучении строения углеводов позволили Э. Фишеру перейти к изучению другого важнейшего класса природных соединений — белков. К концу XIX века о белках было достоверно известно очень немного. Знали, что в их состав входит какое-то количество аминокислот, но не было уверенности в том, что они не образуются в самом процессе гидролиза. Если они действительно существовали в молекуле белка, то не было совсем ничего известно о том, как они соединены между собой и с другими возможными компонентами белковой молекулы.

Здесь Э. Фишеру очень пригодились те методологические принципы, которые были отработаны им при изучении сахаров.

К работе над изучением белковых веществ в лаборатории Берлинского университета приступило гораздо больше сотрудников и учеников Фишера, чем это было возможно в Эрлангене или Вюрцбурге. Его лаборатория стала поистине международной. Кроме Кросли у него в разное время работали француз Э. Фурно, японцы Уметаро Судзуки и Ютака Теруучи, американец У. Джекобс, венгр Геза Земплен и многие другие.

Работа над изучением принципов строения белков привела к созданию нескольких новых направлений в химии и биохимии. Химия аминокислот благодаря трудам Э. Фишера и его школы получила реальные очертания,

возникла химия полипептидов, значительно продвинулась вперед химия ферментов.

Работа Э. Фишера стала известна широкой публике. В те годы это было не совсем обычно. Как правило, о том, что происходило в лабораториях, вне их стен знали лишь специалисты. Внимание привлекла речь Э. Фишера на торжественном заседании Прусской академии наук в Берлине в 1906 г. Он рассказал о работах над изучением строения белков, о первых успехах, в синтезе полипептидов.

В газетах появились сенсационные статьи о том, что ученые решили проблему искусственного получения пищи, что синтез белка — реальное дело, что скоро в пробирке удастся синтезировать не только продукты питания или их заменители, но и самую жизнь.

Фишер приступил к работе по обобщению своих огромных экспериментальных материалов. В результате были подготовлены к печати тома, посвященные исследованиям в области веществ пуриновой группы, углеводов и ферментов, аминокислот, полипептидов и белков. В дальнейшем, уже после смерти ученого, эта работа была продолжена М. Бергманом, подготовившим к печати сборники статей Э. Фишера, практически по всем проблемам, над которыми он работал. Его научное наследие составляет много томов. Интересно, что сборники его статей читаются как логически построенные монографии, настолько продуманы и взаимосвязаны были его работы по всем многочисленным направлениям.

В последние годы жизни Э. Фишер заинтересовался химией дубильных веществ и депсидов — эфироподобных соединений ароматических оксикарбоновых кислот. Он показал, что в состав ряда дубильных веществ входят эфиры моносахаридов и дигалловая кислота или ее производные. Им были выполнены и другие интересные синтезы. Так, в 1903 г. совместно с Ф. Мерингом им было получено эффективное снотворное вещество — 5,5-диэтилбарбитуровая кислота, ставшая известной под названием «веронал».

Труды Фишера были отмечены многочисленными наградами. Он был избран членом многочисленных академий и научных обществ. Лондонское химическое общество пригласило его прочитать Фарадеевскую лекцию. В 1899 г. Петербургская академия наук избрала его своим членом-корреспондентом. В 1912 г. Немецкое химическое общество, которое он возглавлял в течение нескольких лет в качестве президента, учредило медаль его имени. Эта медаль должна была присуждаться раз в два года за выдающиеся успехи в области органической химии.

Э. Фишер во время работы в Берлинском университете продолжал свою обширную педагогическую деятельность. Он был прекрасным лектором. Химический институт, который он построил, имел в те годы одну из самых больших в мире аудиторию. На лекции профессора Фишера она заполнялась сотнями студентов. Фишер всегда готовился к лекциям очень тщательно, стремясь познакомить слушателей с новейшими достижениями в области химии. Он писал текст лекций, несмотря на прекрасную память. Но потом на лекции он, как правило, не пользовался этим текстом. На его лекции приходили коллеги для того, чтобы узнать о новейших достижениях в области

органической химии, так как Фишер сразу же делал их достоянием студентов. По словам его современников, обаяние его лекций было столь велико, что не только сами лекции, но и личность самого лектора становилась образцом для его студентов.

Среди его учеников можно назвать Л. Кнорра, Э. Абдергальдена, Л. Медикуса, Ю. Тафеля, О. Пилоти, Э. Фурно, У. Судзуки, М. Бергмана, М. Джуа, Д. Ван-Слайка, Г. Лейкса. Он очень ценил Э. Отто, с которым выполнил работы, связанные с созданием галогенацильного метода синтеза пептидов. Однако Э. Отто внезапно скончался еще до окончания работы.

Спокойная исследовательская работа Э. Фишера прервалась в 1914 г. Начавшаяся первая мировая война расколола интернациональный научный коллектив. Для Фишера война обернулась личной трагедией. В предвоенные годы деятельность в руководстве Немецкого химического общества — в Обществе кайзера Вильгельма привела Э. Фишера к выполнению работы, так или иначе связанной с удовлетворением интересов наиболее империалистических, милитаристских кругов Германии. Труды Э. Фишера прямо или косвенно значительно содействовали увеличению военного потенциала кайзеровской Германии. Неудивительно, что пропаганда войны и шовинизма повлияла на Фишера.

Когда начались военные действия, Германия, нарушив нейтралитет Бельгии и безжалостно подавляя сопротивление малочисленной бельгийской армии, разрушила ряд стариннейших культурных центров, в том числе Лувен с его сокровищами искусства и науки. Это вызвало волну протестов во всем мире, волну протестов и обращений к деятелям науки и культуры Германии. В ответ было распространено «Обращение к цивилизованным народам». О нем с возмущением писал Ромен Роллан: «Цивилизованные народы» не без изумления прочли засвидетельствованное подлинными подписями знаменитейших представителей науки, искусства и мысли Германии,— Беринга, Оствальда, Рентгена, Эйкена, Геккеля, Вундта, Гауптмана...— живописцев и философов, музыкантов, богословов, химиков, экономистов и поэтов, профессоров двадцати университетов — удостоверение в том, что «неправда, будто Германия вызвала войну..., что неправда, будто Германия нарушила бельгийский нейтралитет..., что неправда, будто Германия разрушила Лувен» (*Роллан Р.* Собр. соч., т. 18. Л., «Худож. лит.», 1935, с. 31—32). Под этим обращением стояла подпись и Э. Фишера.

Через некоторое время под давлением реальных фактов, многие из подписавшихся, убедившись в своей неправоте, не желая оправдывать военные преступления, сняли свои подписи под этим обращением и оповестили об этом мировую общественность. Это сделали В. Оствальд и Э. Фишер.

К началу войны старший сын Э. Фишера, Герман, уже окончил университет и работал в лаборатории отца. Младшие сыновья избрали своей специальностью медицину. Младшего сына Альфреда призвали в армию и направили в Румынию работать в госпитале. Там он заразился сыпным тифом и умер в 1917 г. За год до этого Э. Фишер потерял и второго сына. Гибель сыновей потрясла ученого. В лаборатории работы тоже приостановились. Нехватало реактивов, часть учеников оказалась призванной в армию,

иностранные слушатели разъехались. Фишер работал над рукописями сборников статей, писал автобиографию. Воспоминания о своей жизни оказались последней большой работой, которую закончил Э. Фишер.

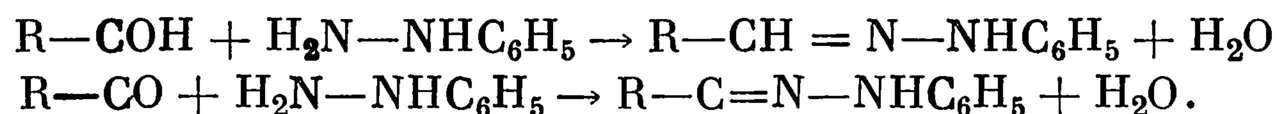
Все чаще у ученого происходили приступы болезни кишечника, которыми он страдал почти всю свою жизнь. В 1919 г. наступил особенно сильный приступ болезни. Врачи установили у него рак. Но Э. Фишер уже сам давно догадывался, что дни его сочтены. Он сам поставил себе диагноз и принял смерть как добровольное избавление от страданий. Он ушел из жизни 15 июля 1919 г.

Его похоронили на кладбище в берлинском пригороде Ванзее.

ТРУДЫ

Научная деятельность Э. Фишера началась в Страсбургском университете. Там он выполнил свою первую самостоятельную исследовательскую работу — докторскую диссертацию, посвященную новой группе красителей, фталеинов, открытых незадолго перед этим его учителем А. Байером. Там же он сделал свое первое открытие, вошедшее в историю науки,— синтезировал фенилгидразин, вещество, сыгравшее впоследствии важную роль в разработке проблем химии углеводов.

Гидразин был открыт в 1887 г. Т. Курциусом, который затем исследовал его переход в гидразоны при реакциях конденсации с альдегидами и кетонами. Однако Э. Фишер на десять лет раньше открыл фенилпроизводное гидразина — фенилгидразин. Это слабое основание обладало очень важными и перспективными свойствами, которые Э. Фишер детально изучил и впоследствии широко использовал. В результате реакции фенилгидразина с карбонильными соединениями, альдегидами и кетонами образовывались альдо- и кетофенилгидразоны, очень характерные для каждого взятого в реакцию альдегида или кетона:



$$R{-}COH + H_2N{-}NHC_6H_5 \rightarrow R{-}CH = N{-}NHC_6H_5 + H_2O$$
$$R{-}CO + H_2N{-}NHC_6H_5 \rightarrow R{-}C{=}N{-}NHC_6H_5 + H_2O.$$

Фенилгидразоны представляли собой хорошо кристаллизующиеся, плохо растворимые соединения, которые очень быстро стали использовать для идентификации альдегидов и кетонов. С оксиальдегидами и кетонами фенилгидразин образовывал трудно растворимые соединения типа озазонов. Э. Фишер стал использовать эти соединения для изучения структуры и идентификации моносахаридов.

Таким образом, первому открытию Э. Фишера была суждена долгая жизнь.

Первый большой цикл своих исследований, посвященный химии красителей, Э. Фишер осуществил в тесном сотрудничестве со своим двоюродным братом О. Фишером. Эмиль и Отто Фишеры значительно продвинули вперед расшифровку строения трифенилметановых красителей, в первую очередь розанилинов. Последние вызвали значительный прикладной интерес, так как стали широко использоваться раньше многих других синтетических кра-

сителей, вслед за мовеином Перкина. Э. Фишер показал, что розанилин и некоторые другие близкие красители относятся к группе триаминотрифенилкарбинолов и обладают, весьма вероятно, хиноидной структурой. Братья Фишеры изучили значительное число трифенилметановых красителей, в том числе малахитовую зелень и ее гомологи, интересовались проблемой фенолфталеина и лейкосоединений.

Очень важным был примененный ими методологический подход к разработке системы доказательств строения исследуемых красителей. Они стремились осуществить переход исследуемых красителей к трифенилметану, устойчивому соединению, через диазотирование. Этот подход, характерный продуманным поиском генетических связей, широко использовался Э. Фишером во всех дальнейших его исследованиях. Он почти никогда не работал вслепую, а стремился к максимально теоретически обоснованным доказательствам, связанным в единую логическую и генетическую сеть. Все его дальнейшие исследования, часто очень широкие, предусматривающие одновременное ведение экспериментов в разных направлениях, всегда были строго скоординированы.

Однако работы по красителям были и образцом тонкого эксперимента. А. Байер мог гордиться своим ассистентом, который быстро выдвинулся в ряду лучших немецких химиков-экспериментаторов.

Вторым важным циклом исследований, осуществленных Э. Фишером, были систематические работы по соединениям пуриновой группы (кофеина, теобромина, теофиллина, мочевой кислоты, ксантина, аденина, гуанина, гипоксантина и т. д. и, конечно, центрального соединения группы — пурина, впервые синтезированного и изученного Э. Фишером).

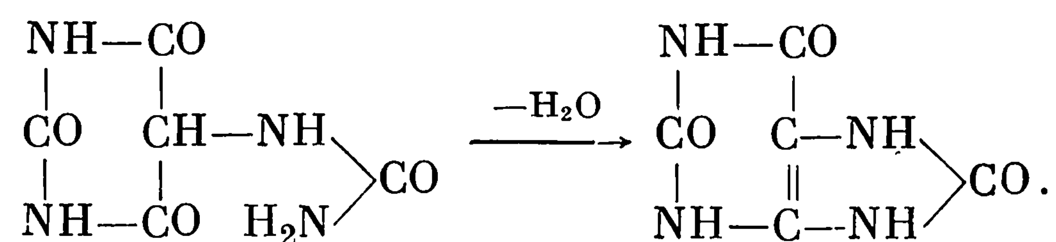
Исследования веществ пуриновой группы были начаты Э. Фишером в 1881 г., когда он заинтересовался строением кофеина, и продолжались до 1914 г., до начала первой мировой войны.

Проблема строения соединений пуриновой группы упиралась в проблему синтеза мочевой кислоты и поисков связи между последней и некоторыми алкалоидами. Мочевая кислота была впервые выделена К. В. Шееле в 1776 г. из мочевых камней, но состав ее был установлен лишь в 1830 г. Ю. Либихом и Ф. Вёлером. Немецкие химики в течение семи лет исследовали мочевую кислоту и ее производные и впервые попытались определить границы группы веществ, связанных с ней генетически. Изучению этих соединений отдал дань и учитель Э. Фишера — А. Байер.

Изучение строения веществ пуриновой группы началось в 1875 г., когда профессор Вюрцбургского университета Л. Медикус, опираясь на работы А. Штрекера, предложил первую структурную формулу мочевой кислоты. Байер начал первым намечать синтетические подходы к решению вопроса о строении мочевой кислоты. Он синтезировал из элементов псевдомочевую кислоту, а также получил ее действием азотистой кислоты на барбитуровую кислоту.

Свою историю имело и изучение кофеина. Он был выделен Ф. Ф. Рунге в 1820 г. из зерен кофе и в 1827 г. из чая А. Оудри, назвавшего его теином. Довольно быстро была установлена идентичность двух соединений.

Основное соединение пуриновой группы — мочевую кислоту — Э. Фишер синтезировал в 1895 г. совместно с Ф. Ахом из псевдомочевой кислоты нагреванием с безводной щавелевой кислотой:



Это был самый простой, но в то же время самый полный синтез мочевой кислоты, так как псевдомочевую кислоту можно было получить из элементов. Мы подчеркиваем это, так как А. Горбачевский получил в 1882 г. мочевую кислоту сплавлением гликоля с мочевиной, а в 1887 г. сплавлением амида трихлормолочной кислоты с мочевиной.

Изучая кофеин, ксантин, который был известен с 1817 г. из работ А. Марсе, теобромин, теофиллин, а также другие алкалоиды пуриновой группы и аденин, который незадолго до этого впервые выделил из поджелудочной железы А. Коссель, Э. Фишер искал пути перехода между этими соединениями. Ему удалось показать, что мочевая кислота может быть превращена в аллантоин, а последний был родствен ксантину и теобромину.

Получением в 1897 г. пурина из мочевой кислоты было окончательно доказано единство пуриновой группы, которое частично доказал А. Байер в 1860 г., когда изучал продукты распада ряда пуриновых соединений. Уже в первом десятилетии XX века Э. Фишер с сотрудниками, продолжая начатую работу, синтезировал многочисленные производные пурина и окончательно разработал химию пуриновой группы.

Необходимо отметить, что исследования Э. Фишера ряда пуриновых оснований, прежде всего аденина, гуанина, дополненные его исследованиями пентоз, еще при жизни Э. Фишера привели к изучению химии нуклеиновых кислот. Э. Фишер внес в эти исследования собственный весомый вклад, изучая соединения пуриновых производных с сахарами. Эти работы по «пурин-глюкозидам», как называл подобные соединения Э. Фишер, стимулировали исследования Ф. Левина, У. Джекобса, А. Фодора, К. Нейберга и других ученых и привели очень быстро к созданию принципиальной схемы строения нуклеиновых кислот, к определению типа строения ее молекулы, если использовать термин Э. Фишера, введенный им для характеристики собственных работ по белкам. Представление о том, что нуклеиновые кислоты являются полимерами, построенными из мономеров — нуклеотидов, в состав которых входят пуриновые и пиримидиновые основания, были развиты Ф. Левином уже в 10—20-е годы XX века.

Всемирную славу принесли Э. Фишеру исследования углеводов, глюкозидов и ферментов. Это был третий цикл его исследований.

Систематическое изучение углеводов было начато Э. Фишером весной 1884 г. и продолжалось им до конца жизни. Последние публикации, посвященные структуре некоторых производных углеводов — глюкалей, а также действию ферментов на глюкозиды, увидели свет уже после смерти ученого. Но основной комплекс работ в этой области был выполнен им в последние

полтора десятилетия XIX века. Именно эти исследования были увенчаны второй в истории химии Нобелевской премией.

В чем же особое значение работ Э. Фишера по углеводам и ферментам? Современники Э. Фишера по достоинству оценили его успех в расшифровке строения, создании основных методов синтеза, а также упорядочении номенклатуры этой многочисленной и многообразной группы соединений, играющих такую важную роль в жизни растений и животных. Работы немецкого химика не только начинали новое направление в химии природных соединений, но и означали продвижение вперед в области биологической химии — прежде всего энзимологии.

Однако значение работ Э. Фишера по углеводам этим не ограничивается. Это не был частный успех в изучении отдельного класса соединений. За ним стояло продвижение важной теоретической области — стереохимии и распространение понимания важности стереохимических эффектов на область не только биологической химии, но и биологии вообще.

Проблемы фотосинтеза, образования сахаров в растениях под действием солнечного света давно привлекали внимание ученых. Уже в середине XVIII века Т. де Соссюр предположил, что сахара образуются при фотосинтезе из углекислоты и воды в результате химической реакции. После того как Ж. Б. Буссенго установил коэффициент ассимиляции и определил экспериментально отношения, в которых находятся объемы ассимилируемой углекислоты и выделяемого кислорода (это отношение оказалось равным 1 : 1), А. Байер в 1870 г. предложил уравнение фотосинтеза, продуктом которого является формальдегид:



$$CO_2 + H_2O \rightarrow CH_2O + O_2.$$

Гипотеза Байера вызвала всеобщий интерес: очень привлекательным казалось представить формальдегид исходным продуктом синтеза углеводов в растении. Именно на этом пути в 1861 г. А. М. Бутлеров первым осуществил синтез углеводов. Прибавлением на холоду известкового молока к раствору триоксиметилена им было получено сладкое, дающее реакции на углеводы вещество — метиленитан — в виде желтого сиропа. В 1882 г. О. Лёв показал, что формальдегид, полимеризуясь в присутствии известкового молока, дает густой, несбраживаемый сироп, состоящий из вещества состава $C_6H_{12}O_6$, которое он назвал формозой. Позднее он сумел превратить формозу в соединение, способное сбраживаться дрожжами.

Но работы А. Байера и синтезы А. М. Бутлерова и О. Лёва представляли собой лишь эпизоды, они не намечали даже подступов к систематическому изучению углеводов, не позволяли ни получать их направленным синтезом, ни разбираться во взаимоотношениях внутри этой многочисленной группы соединений.

Э. Фишер начал свои исследования в благоприятных условиях. Его работам способствовали как успехи органического синтеза, так и прогресс теоретической органической химии, прежде всего стереохимии.

На развитие химии углеводов решающее влияние оказала стереохимическая теория Я. Вант-Гоффа и А. Ле Беля. В трудах этих ученых оказались

совмещенными две линии развития стереохимии — теоретическая, привносимая Вант-Гоффом, стремившимся объяснить ряд случаев изомерии с позиций теории строения, и эмпирическая, шедшая от открытий стереоизомерии Л. Пастером к трудам Ле Беля, пытавшимся объяснить сущность вращательной способности соединений.

Оба создателя стереохимии понимали, что наиболее интересными объектами, содержащими асимметрические атомы углерода, являются прежде всего углеводы.

До начала работ Э. Фишера были известны четыре четко идентифицированных сахара, имеющих эмпирическую формулу $C_6H_{12}O_6$ и обладающих вращательной способностью: *d*-глюкоза, *d*-галактоза, *d*-фруктоза и *l*-сорбоза. Было известно, что первые два углевода имеют в составе молекулы альдегидную группу, а два последних — кетогруппу. Для описания этих соединений было предложено большое число различных формул, но ни одна из них не отмечала стереохимические особенности их молекул и, естественно, не могла быть использована для предсказания их химического поведения и ряда физических свойств. Группа углеводов продолжала стремительно расширяться за счет открытия новых, часто идентичных по строению моносахаридов. Каждое такое открытие встречалось настороженно, так как нередко выделяли не чистые вещества, а смеси, к тому же нечетко характеризуемые.

Э. Фишера отличала исключительная способность определять узловые проблемы, решение которых ведет не к частичному, но максимально возможному решению комплекса, казалось бы, различных задач — синтеза и номенклатуры, в данном случае, но фактически тесно спаянных единой целью, представить всеобъемлющее химическое описание данного класса соединений. Приступив к разработке вопросов химии углеводов, он понял, что ключом к их решению является использование стереохимической теории. Столь широкий и смелый методологический подход позволил Э. Фишеру внести огромный вклад в развитие органической химии в целом, и в химию природных соединений различных групп в частности. До него никто не смог осуществить исследований настолько завершенных, притом за столь короткий срок. Кроме того, исследования Э. Фишера по углеводам вышли за рамки органической химии и вызвали принципиальные сдвиги в биологической химии, особенно в учении о ферментах, энзимологии. По существу энзимология впервые получила химическое обоснование. В рамках самой органической химии эти исследования наметили новое направление, которое через почти полстолетия оформилось в биоорганическую химию.

Для успешного продвижения вперед Э. Фишеру было необходимо создать надежные общие методы определения строения моносахаридов и их синтеза. Без этого невозможно было разобраться в уже значительно запутанных представлениях о строении сахаров.

До Э. Фишера развитие химии углеводов может быть представлено следующим образом.

В 1855 г. М. Бертло достиг первого принципиального успеха. Он доказал аналогию с глицерином, как многоатомным спиртом ряда синтезированных им веществ, прежде всего салицина и популина. Затем он получил уксусные,

масляные, пальмитиновые, олеиновые и т. д. производные маннита, дульцита, кверцита и других многоатомных спиртов. Особенно важно, что Бертло удалось получить такие же соединения с глюкозой нагреванием ее с жирными кислотами. При действии серной кислоты полученные соединения разлагались снова на глюкозу и кислоту жирного ряда.

Таким образом Бертло впервые показал, что углеводы аналогичны (или представляют собой) многоатомным спиртам, так как вступают в подобные множественные реакции этерификации.

Бертло пытался установить атомность глюкозы и других углеводов и считал их шестиатомными спиртами. Шестиатомным спиртом считал глюкозу А. Кекуле и описывал ее формулой $\left.\begin{matrix}C_6H_6\\H_6\end{matrix}\right\}O_6$

Э. Пелиго показал, что сахара с основаниями образуют соединения, подобные алкоголятам.

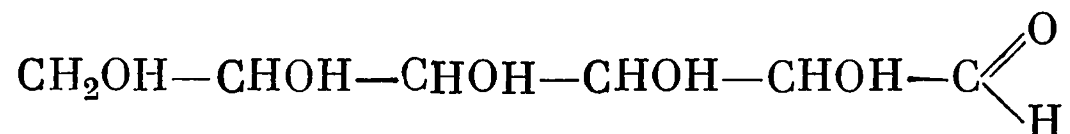
В 1862 г. Э. Линнеман открыл, что шестичленные сахара могут быть восстановлены в соответствующий спирт (например, виноградный сахар в маннит и т. п.).

В 1858 г. впервые представить строение углеводов пытался А. Купер. В работе «О новой химической теории» он предложил формулы для шестичленных сахаров, которые впоследствии оказались верными для спиртов (маннита). Первым сомнение в шестиатомности гексоз (как спиртов) высказал А. А. Колли в 1869 г. Он полагал, что декстроза (глюкоза) является скорее пятиатомным спиртом.

В 1869 г. Р. Фиттиг, а в 1870 г. А. Байер высказали предположение, что шестичленные сахара являются альдоспиртами. При этом Фиттиг оперировал чисто химическими аргументами, а Байер широко привлекал данные биохимии, рассуждая о проблеме отнятия воды при брожениях, об обменных процессах, ведущих к биосинтезу углеводов в организме и т. п.

Историческая справедливость требует отметить статью П. П. Алексеева в «Журнале Русского физико-химического общества», в которой в 1870 г. утверждалось, что гораздо вернее рассматривать глюкозу как первый альдегид шестиатомного спирта.

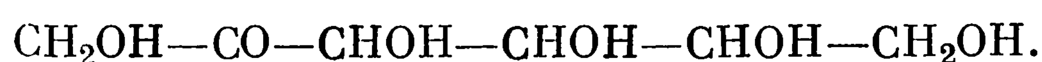
Фиттиг полагал, что шестичленные сахара содержат как альдо-, так и кетогруппы, но для виноградного сахара предложил следующую формулу:



$$CH_2OH—CHOH—CHOH—CHOH—CHOH—C\begin{matrix}\diagup O\\ \diagdown H\end{matrix}$$

При этом Фиттиг, чтобы объяснить многообразие форм углеводов, допускал изомерию основной углеродной структуры. Это была необоснованная спекуляция, ведущая к исключительному усложнению и запутанности номенклатуры.

В 1880 г. Т. Цинке совместно с А. Брауэром на основании изучения свойств ацетил- и бензоил-карбинолов предположил, что углеводы содержат не альдо-, а кетогруппу:



$$CH_2OH—CO—CHOH—CHOH—CHOH—CH_2OH.$$

В том же году Г. Килиани, изучая реакции окисления инулина и глюкозы, предложил опять вернуться к представлениям о существовании как альдо-, так и кетогрупп в молекуле углеводов. Он впервые допустил также возможность существования пентоз.

Исследования Килиани, в том числе синтетические, не внесли полной ясности в вопрос о строении углеводов, так же как и о реакционной способности простых сахаров. Самым важным достижением Килиани была разработка циангидринной реакции. Сахара прямым присоединением синильной кислоты переводили в циангидрины, которые омылением можно было превратить в кислоты. Благодаря реакции Килиани стало возможным классифицировать углеводы на альдозы и кетозы. Эта реакция вела и к наращиванию цепи углерода в молекуле сахаров, так как образующиеся кислоты в лактонной форме легко восстанавливались в альдозы, имеющие на один углеродный атом больше исходных. Этим впоследствии воспользовался Э. Фишер для многочисленных синтезов сахаров, в частности для эффектного доказательства структурного сходства некоторых пентоз и гексоз (в частности, арабинозы и глюкозы):

$$\underset{\text{пентоза}}{CH_2OH{-}(CHOH)_3{-}COH} + HCN \rightarrow \underset{\text{циангидрин}}{CH_2OH{-}(CHOH)_3{-}CHOH{-}CN}$$

$$\underset{\text{циангидрин}}{CH_2OH{-}(CHOH)_3{-}CHOH{-}CN} + 2H_2O \rightarrow \underset{\text{гексоновая кислота}}{CH_2OH{-}(CHOH)_4{-}COOH} + NH_3$$

$$CH_2OH{-}(CHOH)_4{-}COOH \rightarrow \underset{\delta\text{-лактон}}{CH_2OH{-}\underbrace{CH{-}(CHOH)_3{-}CO}_{\text{—O—}}} + H_2O$$

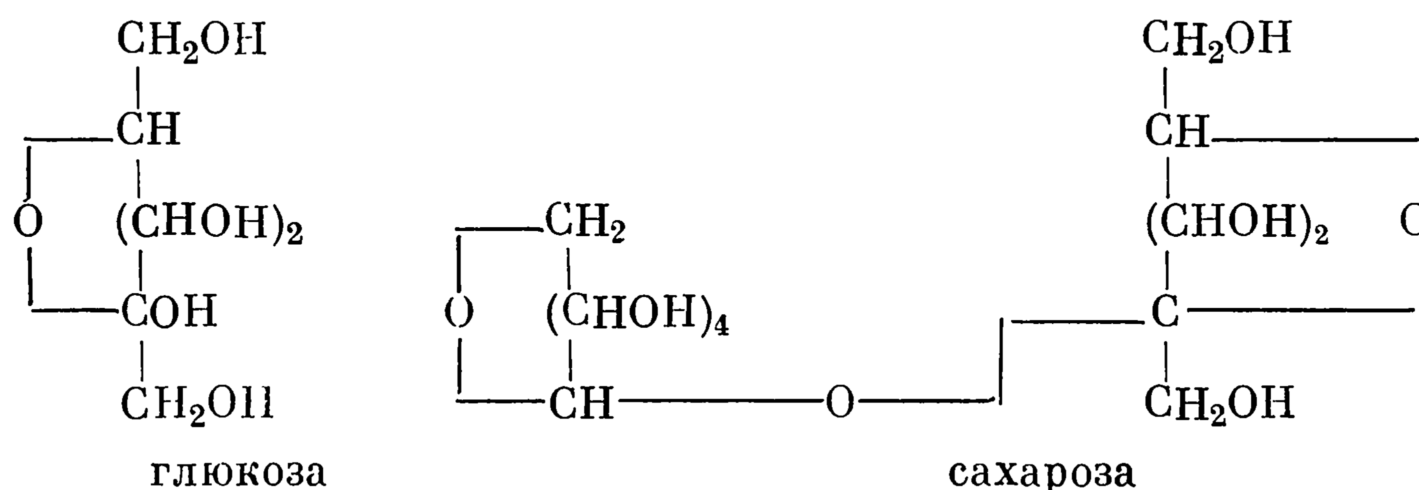
$$CH_2OH{-}\underbrace{CH{-}(CHOH)_3{-}CO}_{\text{—O—}} + 2H \rightarrow \underset{\text{гексоза}}{CH_2OH{-}(CHOH)_4{-}COH}$$

Эволюцию же взглядов на строение молекул углеводов можно представить следующим образом.

А. А. Колли в 1869 г., изучая взаимодействие галоидов с безводными сахарами, обнаружил, что эта реакция, характерная для альдегидов и кетонов, в случае сахаров не идет. Для объяснения этого феномена Колли допустил существование в молекулах сахаров кислородных мостиков, маскирующих ряд свойств альдо- и кетогрупп:

$$CH_3OH{-}(CHOH)_3{-}CH{-}C\begin{matrix}H\\OH\end{matrix}$$
(CH и C связаны мостиком —O—)

Эта гипотеза в 1883 г. независимо от работ Колли была выдвинута Б. Толленсом, предложившим следующие формулы для простых углеводов:



Эти формулы привлекли пристальное внимание, так как объясняли одно важное и необъясненное раньше химически свойство углеводов, а именно мутаротацию, открытую А. Дюбранфо еще в 1847 г.

Таково было положение в химии углеводов к тому моменту, когда за ее разработку принялся Э. Фишер.

Дальнейший прогресс в химии углеводов был невозможен без решения вопроса о положении основных групп в молекуле, без разработки новых препаративных методов получения чистых кристаллических и оптически активных форм углеводов.

Э. Фишер считал, что решение проблем химии углеводов в значительной мере зависит от развития методов их синтеза, в том числе синтеза стереоизомеров сахаров, как встречающихся в природе, так и в природе не встречающихся, в том числе антиподов природных форм. Это была новая и принципиально важная задача, которую Фишеру удалось блестяще решить методами, доступными для своего времени.

Основные проблемы строения молекул моносахаридов были решены Фишером на основании анализа результатов реакций окисления и восстановления. Но эти исходные выводы потребовали кропотливой и углубленной работы по сопоставлению результатов исследований многочисленных реакций, осуществленных им самим и его предшественниками. Кроме того, Фишер подкрепил их разработкой методов синтеза как общих, так и частных.

На основании работ своих предшественников Э. Фишер показал, что глюкоза скорее всего является альдозой. Но этот вывод ученый дополнил собственными экспериментами, в которых он с блеском использовал открытый им в 1874—1875 гг. фенилгидразон, как универсальный реактив для идентификации углеводов. Глюкоза, как и альдегиды, оказалась способной образовывать характерный фенилгидразон.

В результате Э. Фишеру удалось с максимальной достоверностью разделить группу гексоз на альдозы и кетозы. Он предложил деление простых углеводов на группы по числу углеродных атомов: триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы, нонозы и т. д. Представители некоторых из этих групп еще не были известны.

Объяснение существования одинаковых по структуре, но явно отличающихся по свойствам углеводов Э. Фишер искал в их стереохимических осо-

бенностях. Характерно, что именно в синтетических исследованиях Э. Фишера по углеводам только что родившаяся стереохимия подверглась серьезнейшей систематической проверке.

В 1887 г. Э. Фишер и Ю. Тафель разработали метод синтеза углеводов на основе глицерина, который переводили в альдегид (акролеин). Последний превращали в дибромид, переходящий в сахаристый сироп при добавлении баритовой воды. Из этого сиропа с помощью фенилгидразина были выделены два углевода, названные α- и β-акрозами. α-Акроза оказалась рацемической фруктозой, а β-акроза — гулозой. Была доказана также тождественность α акрозы с одной из составных частей метиленитана А. М. Бутлерова, которого Э. Фишер признавал пионером синтетической химии углеводов.

С использованием фенилгидразина Э. Фишер получал новые углеводы из соответствующих спиртов. Так, из маннита им была получена манноза, ранее неизвестный сахар. Вслед за этим был осуществлен синтез всех веществ группы маннита. Эти исследования оказали большое влияние на исследования группы углеводов в целом и впервые привлекли к работам Э. Фишера внимание химиков всего мира. Как отмечал сам Фишер, открытие факта, что манноновая кислота является оптическим изомером арабинозокарбоновой кислоты, послужило ключом для объяснения всей группы маннита.

Превращения манноновой кислоты, изученные Э. Фишером, привели его к заключению, что манноза — это альдопроизводное маннита. Отсюда был сделан вывод, что манноза имеет такое же строение, что и глюкоза, которая может быть переведена в маннит.

Доказательство, что глюкоза и манноза являются эпимерами, было важным фактом, благодаря которому стало возможным объяснение изомерии в группе сахаров в целом. Основываясь на экспериментах с фенилгидразином, Э. Фишер показал, что изомерия маннозы и глюкозы обусловлена положением гидроксила у первого асимметрического атома. Фенилгидразоны этих двух углеводов переходили в один и тот же фенилозазон, в котором имелись уже только три асимметрических атома. Очень важно, что манноза не являлась прямым антиподом глюкозы, так как оба углевода обладали тремя одинаковыми структурами у трех асимметрических атомов.

На основании анализа группы маннита Э. Фишером были сделаны первые предсказания о существовании новых, еще неизвестных углеводов и их спиртов, в частности изомерного d-манниту d-сорбита.

В 1889 г. Э. Фишер, используя циангидринную реакцию Килиани, показал, что лактоны гексоновых кислот могут быть восстановлены в соответствующие альдозы. Он применил этот метод для наращивания углеродных цепей углеводов различного строения. Эффектным было получение не встречающейся в природе l-глюкозы из l-арабинозы через промежуточное образование l-глюконовой кислоты. Э. Фишер смог также из двух различных гексоз — глюкозы и гулозы — получить одну и ту же двуосновную кислоту.

В конце 80-х годов Э. Фишером и его учениками были проведены многочисленные исследования различных моносахаридов и их производных. В результате было обосновано существование нескольких групп сахаров, объединяемых по стереохимическим признакам.

В 1891 г. Э. Фишер разработал схему определения стереохимических формул моносахаридов в соответствии с теоретическими положениями гипотезы Вант-Гоффа — Ле Беля и собственными экспериментальными данными. Эти работы были не только основополагающими в теоретической химии углеводов, но и первыми фундаментальными стереохимическими обобщениями, послужившими образцом для создания аналогичных схем для других групп соединений, обладающих асимметрическими углеродными атомами. Э. Фишер позднее сам распространил эти изыскания на область аминокислот.

Намеченные Э. Фишером направления в изучении химии углеводов разрабатывались им с различной интенсивностью. Успешными были исследования, приведшие к упорядочению номенклатуры углеводов. К началу XX века они были закончены в общих чертах. Однако синтез новых сахаров и их производных, несмотря на значительные успехи, развивался медленнее. Но работы Э. Фишера вызвали интерес к химии углеводов во всем мире. Другие немецкие, а также американские, английские, голландские химики стали интенсивно осваивать еще не обработанные участки огромного поля исследований, намеченного Э. Фишером. При этом был сделан ряд открытий принципиального характера.

Первая группа открытий касалась принципов строения углеводов и их производных. Сюда относятся работы З. Скраупа, который в конце 80-х годов XIX века разрабатывал проблему таутомерии углеводов. Скрауп, подобно Толленсу, пытался обосновать возможность существования у углеводов циклических (окисных) структур. От формул Толленса формулы Скраупа отличались допущением изомерных модификаций.

Положения Скраупа получили экспериментальное подтверждение в работах Э. Фишера, выполненных им в 1893—1919 гг.

Вторая группа открытий заключалась в получении новых углеводов, или известных углеводов, но из новых источников или в составе сложных соединений.

Так, в начале века В. Алберда ван Экенштейн и Й. Бланксма открыли *l*-рибозу, а Ф. Левин и У. Джекобс обнаружили *d*-рибозу как постоянный компонент нуклеиновых кислот.

Подобные открытия продолжал делать и Э. Фишер, развивая не только синтетическую, но препаративно-биохимическую химию углеводов. Однако центр исследований Э. Фишера в начале XX века сместился в область изучения глюкозидов и в неизведанную новую область — химию ферментов.

Исследования глюкозидов были начаты Э. Фишером в 1893 г. синтезом α-метилглюкозида. На следующий год был получен его изомер (β-метилглюкозид — В. Алберда ван Экенштейн). Для этих двух соединений была доказана циклическая структура.

Исследования глюкозидов представляли интерес потому, что оксикарбонильные формулы Э. Фишера, хорошо согласующиеся с химическими данными, не всегда удовлетворительно объясняли некоторые физические свойства углеводов. Исследования глюкозидов помогли совместить полуацетальные формулы Б. Толленса с формулами Э. Фишера, который признал полуацетали и использовал их в своей классификации углеводов.

Работы по глюкозидам стимулировали важное новое направление, фактически созданное Э. Фишером. Он начал впервые сознательно использовать ферменты для доказательства «природного» происхождения тех или иных веществ, для препаративных целей (получение неприродных изомеров сбраживанием рецематов), для аналитических целей. Изучая разложение глюкозидазами различных синтетических глюкозидов, ставя пробы на сбраживаемость синтетических сахаров, Э. Фишер впервые сформулировал основные положения энзимологии, как науки химической в своей основе: представления о специфичности ферментативного действия, зависимость проявления ферментативной активности от строения вещества, на которое действует фермент.

Опыт работы с ферментами, впервые накопленный при разработке проблем химии углеводов, Э. Фишер впоследствии успешно применил в работе с белками и полипептидами.

Фишер установил, что ферменты действуют на глюкозиды точно так же, как и живые дрожжевые клетки. Но ферменты по-разному действовали на оптические антиподы углеводов и глюкозидов. Фишер считал, что ферменты, как и вообще живая материя, оптически деятельны, и между ферментом и веществом, на которое он действует, должно существовать определенное пространственное соответствие — по образному выражению Э. Фишера, они должны соответствовать друг другу как ключ замку.

Это было важнейшее положение, оставившее глубокий след в истории науки. Лишь недавно приблизились мы к пониманию его сущности на молекулярном уровне.

Значение исследований Э. Фишера по углеводам и ферментам было исключительно высоко оценено во всем мире. Однако следующий цикл его исследований — изучение принципов строения белков и химии аминокислот и пептидов — можно смело назвать вершиной теоретической и экспериментальной органической химии рубежа XIX—XX веков.

Несмотря на то что ряд принципиальных вопросов химии углеводов не был решен Э. Фишером, именно его исследования (а не работы его предшественников, в том числе Г. Килиани, Б. Толленса и др.) имели основополагающее значение и стимулировали дальнейшие исследования. Дальнейшее их развитие в первой половине нашего века по существу представляло собой завершение построения здания классической химии углеводов, очертания которого наметил Э. Фишер. Вплоть до появления конформационных представлений и стремительного прогресса синтетической органической химии в 50-х годах XX века его идеи доминировали в химии углеводов, определяя все основные позиции как в синтезах, так и в развитии представлений об их строении.

Развитием экспериментальных методов, важный вклад в которое внес Э. Фишер, стало создание метода метилирования. Впервые в химию углеводов этот метод был введен в 1903 г. Д. Ирвингом и Т. Парди. Для метилирования углеводов они использовали иодистый метил в присутствии окиси серебра. В 1913 г. У. Денхем и Г. Вудхаус метилировали целлюлозу диметилсульфатом в щелочной среде. В 1912 г. в экспериментальные исследова-

ния углеводов включился У. Н. Хеуорс. Через три года он модифицировал метод метилирования, придав ему законченный вид: он проводил метилирование метилсульфатом в водном растворе щелочи. Все эти работы были выполнены в университете Сент-Эндрюс в Англии.

Создание нового метода обеспечило дальнейшее продвижение вперед в уточнении строения углеводов — возникли представления об амиленоксидных формах молекул моносахаридов, что значительно стимулировало знания о формах образования цепей полисахаридов. Основные заслуги в этом усовершенствовании и развитии взглядов Э. Фишера принадлежат так называемой Бирмингемской школе химиков во главе с У. Н. Хеуорсом. Характерно, что механизм утверждения новых взглядов, система их доказательств были подобны тем, которые сопутствовали развитию и распространению взглядов Э. Фишера.

Главным из нерешенных вопросов строения углеводов оставался вопрос о форме кислородных мостиков. Э. Фишер, как и Б. Толленс, полагал, что скелет циклической молекулы моносахарида имеет пятичленное строение, подобное кольцу пирана. Еще при жизни Э. Фишера для преодоления ряда чисто экспериментальных несоответствий предлагали иные формулы для некоторых моноз. Так, голландский химик Я. Бёзекен в 1918 г. полагал, что глюкоза существует в природе в двух формах — γ- и δ-окисных. Обе формы находятся в устойчивом равновесии, сдвиг которого объясняет ряд физических (оптических) свойств растворов глюкозы. Д. Ирвин в 1915 г. предполагал, наоборот, вернуться к формулам с трехзвенным кольцом, предлагавшимся еще в XIX в. русским химиком А. А. Колли.

Ученик и сотрудник Э. Фишера Б. Гельферих в 20-х годах XX века, уже после смерти своего учителя, предлагал перейти к δ-окисным формулам для объяснения явления мутаротации. Он считал, что мутаротация связана с переходом от *цис-* к *транс*-формам моноз через δ-окисные формы. Сходные взгляды развивал и английский химик Д. Торп. Гельфериху удалось получить устойчивые метильные производные оксиальдегидов как γ-, так и δ-окисного строения.

Однако окончательное решение вопроса о строении моноз связано с именем У. Н. Хеуорса и с Бирмингемской школой. Критически рассматривая работы К. Хадсона по лактонам гексоновых кислот и строению метилглюкозидов, Хеуорс отметил, что «лактонные правила», сформулированные Хадсоном и отражающие зависимость оптического вращения глюкозидов от положения лактонного кольца, не имеют прямых доказательств для глюконовой кислоты, а следовательно, и для моноз.

Для доказательства формы кислородных мостиков группа Хеуорса широко использовала метод метилирования. В 1923 г. ученики Хеуорса Э. Херст и Ч. Парвес с его помощью впервые доказали истинность существования фуранозной формы *l*-ксилозы. Вслед за этим группой Хеуорса, а затем и исследователями других лабораторий, было быстро накоплено множество доказательств широкого распространения 1,5-колец в молекулах гексоз и их производных. Д. Прайд открыл 1,5-кольцо в *d*-галактозе, Ф. Левен и Д. Мейер доказали существование фуранозной формы *d*-маннозы. В 1924—1925 гг.

Э. Херст и Э. Макбет показали, что фуранозная структура типична и для рамнозы, а затем Э. Херст и Д. Робертсон сделали принципиальный шаг, доказав, что существуют фуранозные формы пентоз, в частности арабинозы.

Накопленный опыт позволил Хеуорсу с сотрудниками в 1925 г. доказать существование фуранозной формы нормальной *d*-глюкозы. Определяя мутаротацию лактонов гексоновых кислот, они показали, что нормальная тетраметилглюкоза образует лактон с шестичленным кольцом, тогда как γ-тетраметилглюкоза образовывала с равной легкостью лактон с пятичленным кольцом. Иным путем получил подобное доказательство Э. Херст. Он окислял нормальную тетраметилглюкозу азотной кислотой и получил смесь диметилоксиянтарной и ксилотриметоксиглутаровой кислот. Последняя кислота могла образовываться только в том случае, если окисляемое вещество имело шестичленный кислородсодержащий цикл.

Таким образом, одновременно разными способами было показано, что нормальная глюкоза имела фуранозную форму, что отражалось на результатах ее метилирования.

Работы Хеуорса были продолжены и развиты. В 1928 г. Л. Малапраде, используя способность иодной кислоты расщеплять свободные сахара, подтвердил правильность выводов Хеуорса. Следовательно, введение нового метода — метилирования углеводов — позволило внести новые уточнения в представления о строении углеводов. Накопление новых данных, утверждение представлений о возможности существования пиранозных и фуранозных форм моноз логически привели к необходимости усовершенствования номенклатуры сахаров. Хеуорс повторил методологический цикл, отработанный и успешно использованный Э. Фишером. В соответствии с дополнениями Хеуорса γ-окисные формы моноз получили наименование пираноз, а δ-окисные формы — фураноз.

Мы отметили исследования Бирмингемской школы потому, что на них лежит печать той же законченности, которая, правда, более четко выраженная, была присуща циклу исследований по сахарам, осуществленному школой Э. Фишера. После работ Э. Фишера и следовавшего по его пути У. Н. Хеуорса классическая химия углеводов в общих чертах была построена. Это не значит, что все проблемы были исчерпаны, а экспериментальная работа приостановилась или замедлилась. Проводились исследования различных моно-, ди- и полисахаридов. Значительным прогрессом была отмечена синтетическая химия углеводов. Разрабатывались новые доказательства строения моноз и положение в них кислородных мостиков. Прежде всего надо упомянуть циклы исследований К. Хадсона, нашедшего новые окислители моноз и использовавшего их для уточнения существования пиранозных и фуранозных форм углеводов. Методы определения кольцевых структур и реакционной способности углеводов разрабатывали и другие ученые (Р. Криге — окисление тетраацетатом свинца и др.).

Развернулись широкие исследования методов получения и изучения свойств различных производных углеводов (работы Я. Бёзекена, Э. Воточека, Г. Прингхейма и др.).

Однако только к началу 40-х годов в основном завершилась работа по построению классической органической химии углеводов, облик которой стал ясен после работ Э. Фишера.

Э. Фишер значительно продвинул вперед химию белковых веществ. Верный своим традициям, Э. Фишер вел исследования по полипептидам и белкам по широкому, четко продуманному плану. Проанализировав все важнейшие данные по химии белков, накопленные его предшественниками, он сделал допущение об аминокислотном строении белков. Это допущение определило дальнейшее направление его исследований в этой области. Окончательно вопрос о том, каким образом аминокислоты включаются в состав белковых молекул, мог быть решен только экспериментально. Однако Э. Фишер наметил наиболее вероятные связи, которыми могли быть соединены аминокислоты между собой в белковоподобные тела. Из них он выбрал амидный тип связи, как отвечающий всем уже имевшимся данным, и на доказательстве амидного соединения аминокислот сосредоточил свое внимание.

Подобное доказательство было сложной и неоднозначной задачей. Для того чтобы сделать более или менее убедительные заключения о принципах строения белков, необходимо было прежде всего доказать, что белки состоят только из остатков аминокислот и не включают в себя никаких других группировок. Во времена Фишера это еще не было окончательно доказано. Следовательно, прежде всего необходимо было разработать методы выделения аминокислот из их сложных смесей или их смесей с другими веществами неизвестного строения.

Затем необходимо было научиться соединять аминокислоты в белки или хотя бы белковоподобные соединения. Наконец, надо было показать, что такие синтетические комплексы входят в состав белковых молекул, а для этого было необходимо провести сравнительные исследования синтетических веществ и фрагментов распада белковых молекул.

План Э. Фишера исследования проблемы строения белка сводился, таким образом, к решению четырех основных задач:

1) качественное и количественное определение конечных продуктов полного гидролиза белковых веществ;

2) установление строения этих конечных продуктов с учетом их возможной стереоизомерной природы;

3) соединение аминокислот в возможно большее число разнообразных белковоподобных соединений со связями амидного типа;

4) сравнение таких синтетических соединений с природными белками и продуктами их частичного разложения.

Первая и вторая задачи представляли собой, по существу, создание аналитической и синтетической химии белковых веществ.

Наиболее элементарной из перечисленных задач казалась задача исследования строения аминокислот, но она была элементарной лишь в сравнении со всей проблемой химии белка, тем более, что Э. Фишер, уже вооруженный опытом работы с углеводами, понимал, что необходимо учитывать и оптическую конфигурацию аминокислот, а этот вопрос к концу XIX века был далек от разрешения.

Все намеченные задачи Э. Фишер практически начал решать одновременно, хотя они и представляли собой некую логическую последовательность. С прогрессом науки смещался лишь центр тяжести исследований. Так, на первых порах наибольшее внимание уделялось вопросам химии аминокислот.

Основной трудностью, стоявшей перед химиками, было отсутствие надежных и достаточно простых методов получения определенных оптических изомеров аминокислот для синтеза и идентификации природных соединений. Оптические изомеры могли быть получены из рацематов либо путем сбраживания природной формы (но тогда в руках исследователей оставался лишь неприродный изомер), либо путем механического разделения кристаллов изомеров — классический метод Л. Пастера, но этот путь был сильно ограничен способностью веществ давать достаточно крупные и хорошо сформированные кристаллы.

Э. Фишер впервые использовал для разделения стереоизомеров принцип диастереоизомерии. В основе этого метода разделения оптических антиподов лежала их способность соединяться с оптически активным алкалоидом. Здесь Фишеру также пригодился опыт, накопленный при работе со стереоизомерными формами углеводов. Однако в случае аминокислот метод разделения стереоизомеров был сделан достаточно удобным и практически осуществимым. В частности, Э. Фишер использовал для разделения не нормальные аминокислоты, а их бензоилированные производные, которые лучше соединялись с алкалоидами. Метод бензоилирования аминокислот оказался не менее важным сам по себе для развития химии аминокислот и пептидов, чем метод разделения стереоизомеров.

Освоив методы разделения стереоизомеров аминокислот, Э. Фишер приступил к созданию общих и частных методов их синтеза.

К началу работ Э. Фишера достаточно универсальных методов синтеза аминокислот не существовало. Реакции замещения соответствующих галогенизированных жирных кислот и метод А. Штрекера оказались не совсем удовлетворительными, а в некоторых условиях вообще неприменимыми.

Э. Фишер в разработке методов синтеза аминокислот проявил себя мастером модификаций известных методов. Ему, по существу, пришлось создавать особый метод синтеза для всех аминокислот. Особенные трудности ему пришлось преодолеть при синтезе диаминокислот. Обычный путь, аминирование бромпроизводных, по которому следовал Э. Фишер, в данном случае был неприемлем, так как дважды бромированные жирные кислоты образовывали циклические соединения. Фишер сумел обойти эти трудности и смог синтезировать лизин, α, δ-диаминовалериановую кислоту, используя фталильную защиту, которую в конце синтеза снимал нагреванием с соляной кислотой. В результате аминирование в α-положении проводилось обычным образом, замещением брома, а образование δ-аминогруппы происходило при снятии защитной группы.

Оригинальный метод был использован им при синтезе лизина. Для этого хорошо известный (γ-цианпропил) малоновый эфир через оксим эфира валериановой кислоты восстановлением натрием и омылением переводили в лизин.

Особый интерес представляет цикл статей, посвященный синтезу серина и доказательству его связи с цистином и аланином. Этими работами было подготовлено важное заключение, что основная масса аминокислот, встречающихся в белковой молекуле, оптически активна и имеет общую конфигурацию (l-форму) у α-углеродного атома.

Э. Фишер впервые исследовал ряд аномальных кислот, а также природные аминокислоты, выделенные им из состава белковых молекул.

При изучении продуктов разложения белков Э. Фишер разработал принцип, определивший исследования аминокислотного состава белков на все последующие десятилетия. Он считал, что имеет смысл изучать только процесс полного распада белков, но так, чтобы конечные продукты распада (аминокислоты) не претерпевали существенных изменений. Критерием глубины гидролиза могли, по Э. Фишеру, служить определения присутствия оптически активных аминокислот в гидролизате. Основным методом гидролиза, используемым Э. Фишером, был гидролиз разбавленной соляной кислотой.

Главной трудностью было разделение продуктов конечного гидролиза белков и выделение этих продуктов для количественных характеристик. Попытки провести фракционированную кристаллизацию для разделения продуктов гидролиза, предпринятые до Э. Фишера, потерпели неудачу. Фишер решил прибегнуть к фракционированной перегонке их эфиров. Для этого необходимо было разработать общий метод получения свободных эфиров аминокислот, находящихся в смеси.

Фишер нашел очень простое решение задачи: полученные по методу Курциуса хлоргидраты аминокислот обработкой концентрированной щелочью на холоду он переводил в свободные эфиры, которые заметно не омылялись. Этим методом Фишер легко этерифицировал любые смеси продуктов гидролиза белковых веществ, причем все аминокислоты переходили в эфиры, за исключением растворимого в щелочи тирозина. Возможность разгонки эфиров впервые сделала реальным полный анализ всех продуктов распада белковых веществ. С этих работ Фишера началась подлинная аналитическая химия белков и аминокислот.

Э. Фишер получил эфиры всех известных в то время аминокислот и изучил их свойства. Он установил, что при этерификации не происходит значительной рацемизации оптически активных аминокислот, определил условия перегонки отдельных эфиров, показал, что они перегоняются без значительного разложения.

Впервые Э. Фишер применил эфирный метод для анализа белков в 1901 г. С его помощью он определил аминокислотный состав казеина. Насколько новый метод был плодотворен, показывает тот факт, что с его помощью Фишеру удалось в короткий срок открыть в составе белковых веществ несколько новых аминокислот, прежде всего аминокислоты пролин и оксипролин. Он показал распространенность ряда аминокислот в белках, в первую очередь это относится к серину.

Использование эфирного метода позволило впервые в истории химии понять, из каких основных компонентов построены белки. Их аминокислотная природа уже не подвергалась сомнению.

Следующей проблемой был принцип строения самой белковой молекулы. Для ее решения Э. Фишер применил метод экспериментального синтеза соединений, основными компонентами которых были бы аминокислотные остатки, соединенные амидной (или как ее назвал Э. Фишер, пептидной) связью. Затем он намеревался сравнить синтетические пептиды с природными, выделенными из белковой молекулы при ее частичном гидролизе.

В классической органической химии синтез рассматривался как метод доказательства строения соединения. В химии белка положение было иным. Строение белков не было известно даже в принципе. Поэтому Фишер сделал синтез главным орудием выяснения именно принципа строения этого важнейшего природного биополимера. При этом он прекрасно понимал, что молекулы белка обладают исключительной особенностью: являясь химическими индивидами, они в то же время, в силу способности к образованию неисчислимого количества изомеров, могут обладать также биологической индивидуальностью. Каждый организм, каждый орган, каждая клетка могут содержать множество белков, неповторимых по своему строению, но функционально близких. Понимание этого факта, его пропаганда — также одна из величайших научных заслуг Э. Фишера.

Первые попытки получить амидопроизводные аминокислот и синтезировать соединения, ныне называемые пептидами, предпринял в 1882 г. Т. Курциус. Его работы никак не были связаны с исследованиями белков. Уже в 1881 г., пытаясь получить гиппуровую кислоту действием бензоилхлорида на серебряную соль глицина, он среди продуктов реакции обнаружил вещество, названное им гиппуриламиноуксусной кислотой.

Впоследствии Курциус получил ряд пептидов, но все они были замещены по аминогруппе бензоильными группировками. Свободных пептидов Курциус никогда не выделял.

Фишер использовал опыт Курциуса, но его целью было получение свободных пептидов. В первой работе Э. Фишер (совместно с Э. Фурно) получил свободный дипептид в результате частичного расщепления циклического производного — дикетопиперазина. Эта работа была выполнена в 1901 г. и положила начало пептидной химии.

Фишер пытался также решить задачу, которую и не помышлял ставить Курциус. Э. Фишер стремился разработать методы синтеза пептидов из оптически активных аминокислот, чтобы получить производные, максимально близкие природным продуктам. Однако при частичном гидролизе дикетопиперазинов можно было получать более или менее надежно лишь дипептиды, да и то только некоторых аминокислот. Поэтому в 1903 г. Э. Фишер перешел к попыткам создания общего метода синтеза пептидов. Этот метод сводился к получению карбэтоксипроизводных этилового эфира аминокислот. Чтобы обеспечить течение реакции в нужном направлении, он вводил защитную группировку, которая препятствовала реакции аминогрупп с карбоксилами. Подбор такой защитной группировки был достаточно сложен. Она должна была быть такой, чтобы ее можно было легко удалить после завершения наращивания пептидной цепи до желаемой длины. Это не всегда удавалось, как мы видели на примере полиаминокислот Курциуса.

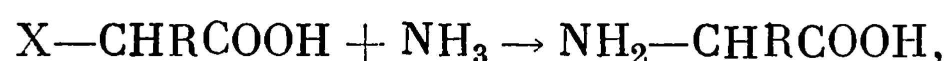
Новым методом Фишер смог получить смешанные карбэтоксипептиды, например карбэтоксиглицил-*dl*-аланин и т. п. Однако этим методом оказалось трудно получать пептиды значительной длины, реакция конденсации протекала труднее по мере увеличения длины цепи. Кроме того, N-карбэтоксил омылялся не так легко, как рассчитывал Фишер. Другими словами, этот метод, вошедший в историю химии под названием хлорангидридного, не оправдал ожидаемых надежд.

Фишер пытался усовершенствовать хлорангидридный метод, но все предлагаемые им усовершенствования не помогли решить поставленную задачу — создание универсального метода наращивания пептидной цепи. Однако самым важным на этом этапе было введение самого принципа постепенного удлинения пептидной цепи, пришедшее на смену попыткам тотального соединения аминокислот в белковоподобное тело, как это имело место в работах по синтезу белковоподобных тел дофишеровского периода.

Перелом в работах Э. Фишера наступил после 1903 г., когда он начал поиски метода, позволявшего ему соединять аминокислоты без защиты аминогруппы, а следовательно, и без необходимости впоследствии отделять заместитель. Впервые такой метод был применен для синтеза глицилглицилглицина при взаимодействии этилового эфира глицилглицина с хлорацетилхлоридом. Полученное соединение омылялось с образованием хлорацетилглицилглицина, в нем галоген Э. Фишером и Э. Отто, с которым он проводил эту работу, был замещен на аминогруппу, чем были обойдены все трудности, которые стояли на пути Т. Курциуса.

Но этот метод был пригоден лишь для тех аминокислот, которые могли образовывать кристаллические хлоргидраты хлорангидридов аминокислот при встряхивании суспензии аминокислот с пятихлористым фосфором в ацетилхлориде. Поэтому Э. Фишер не прекращал поиски новых, более совершенных методов синтеза пептидов, в том числе и неуниверсальных.

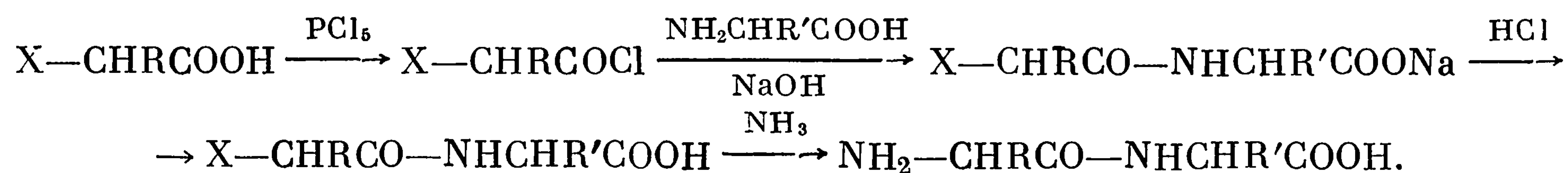
Но все же наибольших успехов Э. Фишер достиг, совершенствуя разработанный им совместно с Э. Отто галогенацильный метод синтеза пептидов. В окончательном виде этот метод представлял собой реакцию между α-хлор- или α-бромкислотой с избытком аммиака в водном или спиртовом растворе:



$$X{-}CHRCOOH + NH_3 \rightarrow NH_2{-}CHRCOOH,$$

где X — галоген.

Применительно к удлинению пептидной цепи эта реакция выглядела так:



$$X{-}CHRCOOH \xrightarrow{PCl_5} X{-}CHRCOCl \xrightarrow[NaOH]{NH_2CHR'COOH} X{-}CHRCO{-}NHCHR'COONa \xrightarrow{HCl}$$
$$\rightarrow X{-}CHRCO{-}NHCHR'COOH \xrightarrow{NH_3} NH_2{-}CHRCO{-}NHCHR'COOH.$$

Вместо аминокислоты и пептида в реакцию можно было вводить два пептида, и Э. Фишеру удалось получить таким образом пептиды значительной длины, в том числе и знаменитый октокайдекапептид.

В 1905 г. Э. Фишер со своим сотрудником О. Варбургом синтезировал активный α-*l*-бромпропионилхлорид. Эти работы были предприняты им в

связи с тем, что им же была развернута работа по синтезу пептидов из остатков аминокислот только природных *l*-форм. Левовращающую α-бромпропионовую кислоту получали из аланина обработкой нитрозилбромидом по методу П. Вальдена. Полученную оптически активную кислоту обрабатывали тионилхлоридом. Исходя из представления о том, что в процессе образования активной α-бромпропионовой кислоты из *l*-аланина имеет место вальденовское обращение, Э. Фишер полагал, что для синтеза пептидов аминокислот *l*-форм соответствующие галоидокислоты нужно синтезировать из аминокислот *d*-ряда.

Прошло больше двух десятилетий, прежде чем химики обнаружили ошибку, допущенную Э. Фишером в трактовке механизма этих реакций. Но самое интересное, что эта ошибка не повлияла на указанный Э. Фишером принцип. Дело в том, что образующаяся из *d*-аланина α-бромпропионовая кислота сохраняла *d*-конфигурацию, вальденовского обращения на этой стадии не происходило. Но последующее соединение α-бромпропионилхлорида и этилового эфира глицина с последующим омылением сопровождалось получением вещества, обладающего уже *l*-конфигурацией, а именно *l*-аланилглицина. Здесь работы Э. Фишера по химии аминокислот и пептидов оказались связанными с исследованиями вальденовского обращения, которым Э. Фишер придавал особое значение.

Э. Фишер использовал α-галоидацильный метод в сочетании с другими разработанными им методами для получения разнообразных пептидов, состоящих из остатков природных *l*-аминокислот. Полученные пептиды были необходимы ему для проведения биохимических экспериментов.

Всего Э. Фишер совместно со своими учениками и сотрудниками синтезировал более 125 пептидов разнообразного строения и молекулярного веса, состоящих из рацемических и оптически активных аминокислотных остатков. Опыт, накопленный школой Э. Фишера, использовался химиками в течение последующих нескольких десятилетий. Только в 60-х годах произошли принципиальные изменения в подходах к проблеме синтеза смешанных полипептидов и были разработаны новые методы направленного синтеза, которые позволили осуществить синтез природных полипептидов и белков.

Синтезированные Э. Фишером пептиды использовались им в экспериментах исключительного значения. Они, как и пептоны, были горькими на вкус, чем отличались от сладких на вкус аминокислот. Они, как правило, давали положительную биуретовую реакцию. Но самым важным было то, что Э. Фишер исследовал гидролизуемость синтезированных им пептидов желудочным и кишечным соком и протеолитическими ферментами. Оказалось, что большинство синтезированных им пептидов разлагается ферментами, причем этот процесс был зафиксирован не только качественно, но и измерен поляриметрически.

Очень важно отметить также, что Э. Фишер впервые использовал изучение зависимости протеолиза от конфигурации входящих в пептиды аминокислотных остатков для уточнения принципов строения полипептидной цепи. Им было показано, во-первых, что успешно гидролизуются пептиды, построенные из остатков *l*-аминокислот. Это было важным открытием. Было уста-

новлено также, что модификация аминокислотных остатков также влияет на течение реакций протеолиза. Этим была впервые показана специфичность действия протеолитических ферментов. Вместе с наблюдениями Э. Фишера специфичности действия ферментов, разлагающих сахара, это было утверждение важного и всеобщего положения о специфичности ферментативного действия вообще. Оказалось, что на протеолиз влияли длина цепи и характер соседствующих аминокислотных остатков. Причем стало известно, что различные протеолитические ферменты ведут себя в этих случаях по-разному. Этим было впервые зафиксировано многообразие протеолитических ферментов, именно по своему химическому эффекту, а не по происхождению. Некоторые пептиды обладали различной чувствительностью к ферментам различного происхождения.

Решающим доказательством правильности гипотез Э. Фишера должно было явиться сопоставление выделенных им из белковых веществ пептонов с синтезированными им пептидами. Э. Фишер полагал, что пептоны — это обрывки длинных полипептидных цепей, из которых построены белковые молекулы. Первое свидетельство в пользу правильности своих предположений Э. Фишер получил в 1902 г. Среди продуктов химического и ферментативного гидролиза фиброина шелка он нашел глицилглицин. Эта работа интересна также и тем, что в ней была предпринята попытка представить процесс гидролиза белков как результат расщепления пептидной связи. Позднее были получены новые факты присутствия пептидов в гидролизатах белков, хотя многие химики выражали сомнения в пептидной гипотезе. Из гидролизата фиброина шелка были получены ангидридные производные аланина и глицина. Из эластина был выделен глициллейцин.

В то же время Э. Фишер впервые применил новый прием, позволивший определять в пептидах аминокислоты, имеющие свободную аминогруппу, N-концевые аминокислоты. Таким образом, уже в 1907 г. он дал принципиальное решение вопроса о методах определения последовательности аминокислотных остатков в полипептидных цепях, т. е. определил химию белка в ее развитии на сорок лет.

Для того чтобы определить положение аминокислоты в дипептиде, он предложил блокировать свободную аминогруппу β-нафталинсульфонильной группой, которая не отщеплялась бы при гидролизе пептидной связи. Таким образом, N-концевая аминокислота могла бы быть «выловленной» из гидролизата. Этот метод блокирования аминогрупп был использован Э. Фишером уже в 1902 г. в синтезах пептидов, он еще раз подчеркнул мобильность Э. Фишера в использовании всех имеющихся в распоряжении средств для решения возникающих экспериментальных задач.

Этим методом Э. Фишер сумел впервые в химии белка расшифровать структуру выделенного им из гидролизата фиброина шелка пептида, оказавшегося глицилаланином. Впоследствии были идентифицированы другие пептиды: аланилпролин и лейцилглутаминовая кислота.

Данные Э. Фишера об идентичности синтетических пептидов и пептидов, выделенных из белковых гидролизатов, получили подтверждение и в работах других ученых.

Однако ни ученики Э. Фишера, ни химики других лабораторий не смогли достичь его уровня точности в экспериментальных исследованиях. Полученные пептиды оказывались полностью или частично рацемизированными, далеко не всегда пептиды, используемые в качестве эталона для сравнения с природными, состояли только из остатков *l*-форм аминокислот. Интересно отметить, что когда в 30-х годах в Германии попытались использовать метод рентгеноструктурного анализа для исследования белков и пептидов, то не нашлось лучших образцов, чем кристаллические пептиды из коллекции Э. Фишера. Химики следующего за ним поколения не смогли во всей полноте воспроизвести его синтезы.

Суммируя результаты исследований Э. Фишером аминокислот, полипептидов и белков, необходимо подчеркнуть несколько важных обстоятельств.

Во-первых, очень интересна та особая роль, которую впервые в истории химии придал синтезу Э. Фишер. Он использовал синтез не для доказательства определенного в результате аналитических исследований строения, а как метод проникновения в тайну строения. Ведь строение белков не было известно даже в принципе. Кстати, до выяснения строения химически индивидуальных белковых молекул должно было пройти еще полвека. Фишер впервые сделал важный методологический ход, нарушил принцип последовательности в исследовании вещества методами химии.

Кроме того, Э. Фишер интуитивно, а затем уже и с определенных эмпирических и теоретических позиций, учитывал принципиальное отличие белковых веществ от всех других известных в то время классов соединений. Фишер понял, что наиболее важным является не установление деталей строения какого-либо отдельного белка, а принципиальное решение — действительно ли белки являются представителями особого химического класса веществ с единым типом химической организации. Одновременно Э. Фишер выступил со статьей, в которой обрисовал возможности существования веществ, обладающих химической и биологической индивидуальностью, ибо столь велики были возможности «изомерии» пептидов. А ведь в то время больше господствовали взгляды, согласно которым специфические свойства белковых веществ относили за счет их физико-химической, в частности коллоидной природы, игнорируя химическое строение или даже считая, что белки — вообще смеси различных, совсем не индивидуальных веществ.

Таким образом, исследования Э. Фишера, прежде всего использование необычным образом метода синтеза, должны рассматриваться как важное решение новой методологической проблемы, которая была использована уже через несколько лет для решения проблем строения другого класса биополимеров, а именно нуклеиновых кислот. Причем, именно робость в использовании того арсенала методологических приемов, которые разработал Э. Фишер, не позволила заметить биологическую индивидуальность нуклеиновых кислот — важнейшее обстоятельство, открытие которого резко изменило в середине века ход развития химии и биологии.

Работы Э. Фишера, определившие тип строения белковых веществ, подвели науку и к решению вопроса о первичной структуре белковых веществ. Однако эти работы были реализованы в конце 40-х — начале 50-х годов. Не

меньшее значение для последующей истории химии белка имели и стратегические принципы, впервые разработанные Э. Фишером в его синтетическом цикле пептидных исследований. Речь идет о разработке таких приемов, которые позволили бы перейти к направленному синтезу пептидов определенного строения.

Исследования Э. Фишера заложили основы органической химии белковых веществ. В первой четверти XX века его концепции полностью восторжествовали над представлениями о строении белковых молекул, которые были развиты в «дофишеровский» период П. Шютценберже, А. Я. Данилевским, В. Кюне, А. Косселем и др.

В дальнейшем развитие научного наследия Э. Фишера в области химии белков развивалось по двум направлениям. Первое из них было связано с утверждением пептидной теории, с ассимиляцией вытекающих из них представлений о линейном строении белковых молекул. Второе — с развитием методов синтеза полипептидов, оно завершилось созданием методов синтеза белковых молекул.

В результате работ Э. Фишера оказались установленными следующие основополагающие факты. Стало известно, что все белки состоят из остатков приблизительно двадцати аминокислот, соединяющихся между собой в самых разнообразных комбинациях. Этим обеспечиваются необозримые возможности изомеризации белковых молекул. Фишер показал, что наиболее вероятная, а возможно единственная, форма связи аминокислотных остатков между собой — это амидная, или пептидная связь.

Однако среди продуктов гидролиза белков химики обнаруживали кроме пептидов циклические структуры, в которых аминокислоты были также соединены амидной связью, а именно дикетопиперазины. Дикетопиперазины находил и Э. Фишер. При этом он никогда категорически не отрицал возможность их предсуществования в молекулах белков.

На рубеже XIX — XX веков вопрос о дикетопиперазинах как возможных компонентах белковых молекул обсуждался химиками и биохимиками. Из-за исключительной способности аминокислот и пептидов, а также их производных и циклизации, из-за устойчивости циклических производных к протеолитическим ферментам возможность их участия в построении белков была поставлена под сомнение. Однако после работ Э. Фишера и ряда экспериментов по ферментативному гидролизу белка, в результате которых якобы происходило образование дикетопиперазинов, химики вновь вернулись к идее существования циклических структур.

Для этого были определенные причины. Сам Э. Фишер полагал, что молекулярная масса белковых молекул не превышает 4000—6000 Д. Предположением о столь малых размерах белковых молекул он пытался объяснить существовавшее, как ему казалось, противоречие между цепочкообразным строением их молекул и физико-химическими данными о компактности, сферичности белковых частиц. Поэтому после смерти Э. Фишера в основном разрабатывалась идея о существовании циклических структур в молекуле белка. Еще раз необходимо подчеркнуть, что внимание к дикетопиперазинам и вообще к существованию циклических структур привлек своими рабо-

тами сам Э. Фишер. Работавший в его лаборатории Э. Абдергальден, безусловно, не без одобрения своего учителя писал еще в 1907 г. о возможном включении лейцил-лейцин-дикетопиперазинов в молекулу белка.

Наиболее серьезную гипотезу, допускающую существование в белках дикетопиперазиновых структур, разработали в 1922 г. Н. Д. Зелинский и В. С. Садиков.

Через несколько месяцев была опубликована статья А. Абдергальдена, развившего аналогичные представления. Гипотеза строения белка, предложенная Абдергальденом, получила название «дикетопиперазиновой теории строения белка».

Усилия исследователей, отстаивающих дикетопиперазиновую теорию строения белка, были направлены на поиски доказательств существования дикетопиперазиновых структур в нативных белках. Эти поиски шли по двум направлениям. Первым был традиционный путь, доведенный до совершенства Э. Фишером — гидролиз как с помощью химических реагентов, так и ферментов. Второй путь был связан с поисками специфически цветных реакций на дикетопиперазиновые структуры.

Были предложены многочисленные модификации методов извлечения дикетопиперазинов из гидролизатов, способы разложения белков с одновременной перестройкой дикетопиперазинов в более устойчивые формы. Противники дикетопиперазиновой теории стремились показать, что образование дикетопиперазинов носит исключительно вторичный характер.

Поиски специфических красителей, как и попытки прямого выделения дикетопиперазинов из белков, не дали однозначных результатов. В связи с этим все больше надежд стали связывать с третьим путем доказательств, также разработанным и блестяще примененным Э. Фишером в создании пептидной теории. Речь идет о синтезе модельных соединений. Абдергальден при синтезе белковоподобных соединений на основе дикетопиперазинов столкнулся с большими трудностями. Попытки получить продукты конденсации дикетопиперазинов с аминокислотными остатками не дали положительных результатов. А именно такая структура рассматривалась как ключевая для новой схемы. У синтезированных с большим трудом нескольких соединений, где к дикетопиперазиновому кольцу был присоединен аминокислотный остаток или где дикетопиперазин был построен из двух аминокислот с большими боковыми цепями, был один серьезный недостаток, ставящий под сомнение всю концепцию: они совершенно не гидролизовались протеолитическими ферментами. Следовательно, если они существовали в белке, то ферментативные гидролизаты последнего должны были бы содержать значительные их количества. Однако этого никогда не удавалось зафиксировать.

Попытки развить представления о существовании кольцевых структур в молекулах белка в новых направлениях, еще более удаленных от пептидной теории, привели к работам П. Каррера, допускавшего существование таутомерных форм дикетопиперазинов. Затем Каррер перешел к синтезу модельных соединений, в которых аминокислотные остатки были соединены в иные, нежели дикетопиперазины, гетероциклические соединения, об-

разование которых шло через енольные формы пептидов и приводило к образованию колец с кислородными и азотными гетероатомами.

Расширить рамки дикетопиперазиновой теории пытался и М. Бергман, который провел серию экспериментов с производными серина и цистина. Он полагал, что эти аминокислоты могут образовывать кольцевые структуры за счет гидроксильных и сульфгидрильных групп. Соображения о циклических структурах с участием цистеина не были лишены основания. На них справедливо указывал еще Э. Фишер в своей статье «Изомерия полипептидов».

В дальнейшем было показано, что кольца (правда, совсем не такие, какие допускали сторонники циклических теорий строения белка в 20—30-х годах) действительно образуются за счет сульфгидрильных мостиков.

Модификации дикетопиперазиновых гипотез предлагались, уже без достаточных оснований, даже в конце 40-х годов.

Подобные гипотезы не смогли отвести возражения, общие для всех представлений, допускающих существование кольцевых структур в молекуле белка, а именно: во-первых, доказать существование циклических структур в молекуле белка с той же определенностью, с какой доказал существование полипептидов Э. Фишер, никому не удалось. Во-вторых, циклические теории ограничивали возможности, которые были заложены в белке и реализацию которых допускала пептидная теория. Их реакционная способность была ниже, а что касается важного, главнейшего свойства белка — сочетания химической и биологической индивидуальности, то пептидная теория давала этому красивое и корректное объяснение. Ничего подобного циклические гипотезы предложить не могли. В-третьих, циклические гипотезы так и не преодолели стадии моделирования, тогда как пептидная теория наметила конкретные пути познания деталей строения белковых молекул, точнее — установления полных ковалентных формул отдельных белков.

Кроме того, циклические гипотезы стали входить в противоречия с лавиной новых фактов, связанных как раз с исследованиями, направленными на выяснение строения отдельных, индивидуальных белков. С этими исследованиями было связано окончательное торжество пептидной теории.

Эти исследования прежде всего стимулировались успехами в изучении процессов ферментативного гидролиза белков. Изучение этих процессов со все большей убедительностью показывало, что в белках не имеется иных связей, кроме пептидных. Так, Э. Вальдшмидт-Лейтц в 30—40-х гг. писал: «Мы вправе заключить, что структура белков, в частности расщепляемых ферментами, главным образом пептидная, согласно воззрениям Э. Фишера, и надо удивляться как экспериментальным работам этого ученого, так и его ясной научной интуиции, с помощью которой им был выяснен единственный структурный элемент белка».

Однако исследования процессов протеолиза, подтвердившие правильность концепции Э. Фишера, не решили основного противоречия, над которым трудились ученые после его смерти. Это было противоречие между полимерным принципом строения белка и компактностью белковых глобул.

Кроме того, не ясен был путь, которым надо было следовать, чтобы подойти к решению проблемы строения индивидуальных белков.

Уже в 40-х годах было предложено решение проблемы строения белковой глобулы. Как мы знаем, сам Э. Фишер считал, что размеры белковых молекул сравнительно невелики. Он полагал, что их молекулярная масса не превышает 5000 Д.

Гипотеза Д. Л. Талмуда и С. Е. Бреслера позволила согласовать факты физико-химических и органо-химических исследований. Они предложили модель строения белковой глобулы, в основу которой положен принцип линейности полимера и чередования заряженных боковых цепей. Подвижность пептидных связей позволяла цепи изгибаться, укладываясь в глобулу определенного строения. Эта теория позднее полностью подтвердилась в своих основных принципах. Она стала важным этапом в развитии представлений о конформации белковых молекул.

Поиски путей установления строения индивидуальных белков привели М. Бергмана и К. Нимана к созданию статистической модели распределения аминокислотных остатков вдоль полипептидной цепи. Гипотеза Бергмана — Нимана в основе своей имела принцип, получивший название «принципа перемежающихся частот» (или «принципа периодичности»), в соответствии с которым каждый аминокислотный остаток в цепи, построенной строго по пептидному принципу, встречается через определенный интервал или, как говорил Бергман, обладает определенной периодичностью. В соответствии с этим принципом любая индивидуальная молекула белка могла, по мысли Бергмана и Нимана, быть охарактеризована рядом таких перемежающихся частот.

Гипотеза Бергмана — Нимана привела к попыткам проверить ее правильность, что было невозможно без создания новых точных методов определения содержания аминокислот в молекуле белка. Таким образом, она явилась одним из факторов, способствовавших развитию аналитической химии аминокислот — еще одного направления, заложенного Э. Фишером. А. Мартин и Р. Синг — создатели метода распределительной хроматографии, внесшие решающий вклад в развитие современной аналитической химии белков, сами признали, что стремление подтвердить или опровергнуть гипотезу Бергмана — Нимана в той части, которая касалась полного аминокислотного состава, было одним из стимулов многих усовершенствований в области аналитической химии аминокислот.

Развитие аналитических методов определения аминокислот в составе белковых молекул, появление сначала хроматографии на бумаге, а затем ионообменной хроматографии позволили Ф. Сенгеру решить методами органической химии проблему строения индивидуальных белковых молекул. Работа Сенгера, завершившаяся установлением полной формулы инсулина, ставшего таким образом первым белком, строение которого стало известно, была блестящим подтверждением правильности пептидной теории Э. Фишера и его представлений о принципах изомерии белковых молекул.

Задача определения последовательности аминокислотных остатков в полипептидной цепи белка прямо вытекала из концепции Э. Фишера и была

им не только сформулирована, но для нее были намечены и пути решения. Именно Э. Фишер создал первый метод определения N-концевых аминокислот и впервые успешно применил его на практике, причем для расшифровки строения природных пептидов, выделенных им из белкового гидролизата.

Однако трудности, связанные с надежностью и точностью разделения продуктов частичного гидролиза белка, а затем и отдельных аминокислот, не позволяли прямо подойти к расшифровке последовательности аминокислотных остатков в природных пептидах. Отдельные успехи были достигнуты. Так, было расшифровано строение глутатиона, природного биологически активного пептида. Но эти исследования практически ничего не давали для решения основной задачи, которая должна была завершить пептидную теорию,— выяснения строения индивидуальных белков.

Объектом своих исследований Сенгер избрал сравнительно небольшой по размерам белок — гормон инсулин. Его молекулярная масса была близка той, которую Э. Фишер считал нормальной для белков, а именно около 6000 Д. Сенгер разработал стратегию определения последовательности аминокислотных остатков в двух полипептидных цепях инсулина. Эта стратегия оказалась универсальной, применимой во всех случаях, и определила характер дальнейших исследований строения индивидуальных биополимеров, причем не только белков, но и нуклеиновых кислот.

В общих чертах, эта стратегия сводилась к следующему. Прежде всего необходимо было разделить полипептидные цепи, связанные дисульфидными мостиками. Затем разделенные цепи подвергали гидролизу, либо химическому, либо ферментативному. Гидролиз не доводили до конца, а стремились получить смесь более или менее коротких пептидов. Затем пептиды отделяли друг от друга, предварительно заблокировав их N-концевые аминокислоты. Далее длительно и кропотливо определяли последовательности аминокислотных остатков в отдельных пептидах путем их последовательного дробления на более мелкие фрагменты и определения в каждом N-концевых аминокислотных остатков. После того как аминокислотная последовательность множества пептидов была установлена, причем исследовали пептиды, полученные при различных условиях гидролиза, Сенгер сопоставлял структуры пептидов и определял последовательность их расположения в полной полипептидной цепи, реконструируя таким образом последовательность аминокислот в молекуле белка.

В результате проделанной работы концепция Э. Фишера полностью подтвердилась: белок оказался полипептидом, построенным только из аминокислотных остатков. Характерно, что и сама стратегия исследования Сенгера логически следовала из представлений Э. Фишера о принципах строения белков и об их безграничных возможностях образовывать изомеры только за счет перестановки аминокислотных остатков вдоль цепи.

Дальнейший прогресс методов изучения последовательности аминокислотных остатков в белках позволил к настоящему времени установить значительное число ковалентных формул белков. Их число непрерывно растет, но никаких отклонений от принципов, сформулированных Э. Фишером, пока

не обнаружено. Его теория, созданная более 75 лет тому назад, блестяще подтверждается.

Не менее поучительной является история развития другой ветви научного наследия Э. Фишера, а именно методов синтеза полипептидов. После смерти Э. Фишера в 1919 г. работа над усовершенствованием методов синтеза пептидов не прекратилась, в отличие от основных положений пептидной теории, интерес к которым временно отступил на второй план под воздействием появления гипотез циклического строения белка. Интерес к синтезу пептидов был более или менее ровным на протяжении последующих десятилетий.

Э. Абдергальден синтезировал 19-членный пептид еще при жизни Э. Фишера, используя его методы.

В 20-е годы выполнены отдельные синтезы, среди которых были синтезы Т. Курциуса, пытавшегося модифицировать метод Лейкса с использованием для синтеза пептидов N-карбоксиангидридов аминокислот. Т. Курциус и В. Зибер провели большую работу по синтезу различных N-карбоксиангидридов как исходных продуктов для синтеза пептидов.

Основной проблемой в ступенчатом синтезе по-прежнему была защита амино- и карбоксильных групп при соединении отдельных аминокислот. Э. Фишер, разрабатывая методы синтеза пептидов, уделял ей большое внимание. Введение защитных групп представлялось наиболее простым способом сделать беспрепятственным образование пептидной связи между определенными аминокислотами. Вводимые аминогруппы должны были отвечать одному условию, они должны были легко удаляться без разрыва только что образовавшейся пептидной связи. Эти принципы в наиболее полной форме были сформулированы Э. Фишером. Т. Курциус в своих первых синтезах пептидов, которые он осуществил в 80-х годах, не придавал этому никакого значения, так как у него и в мыслях не было связать свои исследования с созданием представлений о строении белка. Позднее, когда Э. Фишер создал свою теорию, Т. Курциус понял, сколь интересен был путь, на который он вступил. И он также включился в поиски защитных групп.

Однако первые успехи в этой области были достигнуты уже после смерти Т. Курциуса в 1928 г.

В 1932 г. М. Бергманом и Л. Зервасом был разработан метод N-защиты, получивший название метода карбобензоксизащиты. Этот метод получил широкое распространение.

Метод Бергмана и Зерваса позволил обойти трудности, стоящие перед Э. Фишером. Их метод дал в руки исследователей защитную группу, которая оказалась почти универсальной для множества синтезов пептидных связей. Ее можно было легко получить, легко ввести в исходный продукт, а затем легко удалить. При работе с ней почти отсутствовала рацемизация аминокислот, а на это обстоятельство также обращал большое внимание Э. Фишер. Открытие и введение в практику карбобензоксизащиты значительно продвинуло вперед классическую химию синтеза пептидов.

Работы М. Бергмана в 30-х годах были связаны с попытками развивать пептидную теорию в направлении дальнейшей детализации представлений

о последовательности аминокислотных остатков в полипептидной цепи. Однако потом Бергман увлекся попытками установить общие закономерности распределения аминокислот в молекуле белка. Он предположил, что существование вариаций белковых веществ в природе ограничено, и предложил тезис, который означал отступление от принципов Э. Фишера. Он считал, что аминокислоты в полипептидной цепи располагаются, подчиняясь определенным статистическим закономерностям.

Надо подчеркнуть, что в истории химии белка отступление от принципов, сформулированных Э. Фишером, сопровождалось, как правило, определенными блужданиями и нередко замедлением исследований. Мы далеки от мысли, что наука в своем развитии должна представлять непрерывную восходящую линию.

Опробывание множества возможных путей решения проблем — одна из закономерностей ее развития. Но нередко абсолютизирование лишь одной стороны закрывает уже прояснившуюся перспективу.

Однако прогресс в развитии классических методов синтеза пептидов наблюдался и в 40-х годах. В общем случае для образования пептидной связи необходимо было повысить реакционную способность амино- или карбоксильной групп одной из аминокислот, вступающих в реакцию. После этого происходило соединение такой активированной группы соответственно с карбоксилом или аминогруппой другой аминокислоты.

Классическое наследие Э. Фишера и Т. Курциуса включало два таких метода, к которым вплоть до начала 50-х годов не было прибавлено новых. Один из них — азидный метод Курциуса, при котором происходило превращение карбоксила аминокислоты в азид. Вторым методом был хлорангидридный метод Э. Фишера, при котором происходило превращение карбоксильной группы аминокислоты в хлорангидрид.

Курциусу с помощью азидного метода удавалось получать бензоилированные пептиды из нескольких аминокислотных остатков. Но в его распоряжении не было избирательно удаляемых N-защитных групп. Поэтому его пептиды невозможно было перевести в свободные. Но именно этот метод приобрел преимущества перед методом Э. Фишера после создания карбобензоксизащиты. Азидный метод вновь был возрожден и просуществовал как один из основных методов удлинения пептидной цепи вплоть до 50-х годов.

Уже в 1926 г., когда Р. Шёнхеймер ввел первую селективно удаляемую группу, а именно *n*-толуолсульфонильную или тозильную, началось возрождение азидного метода, но особенно широко он стал использоваться после 1932 г. и открытия Бергмана и Зерваса.

Создание новых методов синтеза пептидов, и это важно отметить, стимулировалось желанием синтезировать пептиды, которые не удавалось синтезировать Э. Фишеру с помощью его собственных методов. Был создан азлактонный метод. Но трудности удаления N-ацетильной группы с использованием горячей кислоты делали его применение ограниченным. Происходил разрыв пептидных связей, ранее образованных при наращивании пептидов, или образование рацемизированных производных.

Разрабатывались и другие процессы, исследование которых в определенной мере стимулировалось задачами освоения научного наследия Э. Фишера. В начале 30-х годов М. Бергман показал, что при взаимодействии пировиноградной кислоты и ацетамида образуется α, α-диацетоаминопропионовая кислота, которую можно перевести в α-ацетоаминоакриловую кислоту. Каталитическое восстановление последней приводило к получению ацетил-ДL-аланина.

Характерно, что в данном случае препаративные задачи играли меньшую роль. В соответствии с представлениями Э. Фишера разработка таких реакций вела к решению, как он полагал, иной проблемы. Считалось, что описание подобных реакций и их разработка позволят подойти к уточнению путей синтеза пептидных связей в живой клетке.

Очень важно, что во всех подобных процессах, как и в методах с использованием карбобензоксизащиты, все шире начали использоваться катализаторы. Э. Фишер уже знал, что большинство процессов в организме, если не все процессы,— каталитические. Безусловно, такой процесс, как синтез пептидной связи, не мог осуществляться без участия ферментов.

Продолжался и процесс создания новых защитных групп. Были введены фталоильная, тритильная (трифенилметильная), формильная защиты. Значительно улучшились способы удаления защитных групп. Надежность и чистота приемов синтеза пептидов возрастали. Были синтезированы сотни разнообразнейших пептидов, которые включали все аминокислоты, найденные в составе белковых молекул. Были синтезированы пептиды неприродных аминокислот, пептиды аминокислот, не входящих в состав белков, но играющих важную роль в обмене веществ, многочисленные производные пептидов.

Таким образом была решена первая из задач, над которой стал работать Э. Фишер — синтез всего многообразия вариантов пептидных связей. Это было важно для решения проблемы не только синтетической. Эти синтезы дали ответ на вопрос, универсальна ли пептидная связь, все ли аминокислоты способны образовывать устойчивую амидную связь? Уже во времена Бергмана это вызывало мало сомнений. Однако для Э. Фишера это было не так безразлично. Иначе зачем бы он синтезировал все новые и новые пептиды, все новые и новые комбинации аминокислот?

Была и еще одна причина, которая заставляла осуществлять эти многочисленные синтезы. Она была важна для Э. Фишера, но приобрела еще большее значение в конце 30-х — начале 40-х годов. Дело в том, что уже Э. Фишер начал исследования специфичности протеолитических ферментов, уже ему было известно, что некоторые протеазы не способны разрывать определенные пептидные связи. Причина этого явления была не всегда ясна. Данные, полученные при изучении ферментативного гидролиза пептидных связей в модельных пептидах, были нужны не только для заключений о механизме действия протеолитических ферментов, но и для получения сведений о деталях строения белковых молекул.

Новый стимул для разработки методов синтеза пептидов в годы второй мировой войны был связан с изучением и открытием множества новых физиоло-

гически активных соединений, прежде всего пептидных гормонов и антибиотиков.

Было предложено много новых методов образования пептидной связи, дополняющих более общие — азидный и хлорангидридный. Были предложены более простые методы синтеза с участием различных промежуточных соединений: метод образования смешанных ангидридов аминокислот с органическими и неорганическими кислотами, метод активированных эфиров, карбиди имидный метод, некоторые другие. Появилась возможность, которой не имел, но которую предчувствовал Э. Фишер. Для сложных синтезов при возникающих затруднениях различного рода стало возможным подбирать метод, наиболее соответствующий требуемым условиям. Заметно повысилась эффективность промежуточных реакций.

В 40-х годах позиции пептидной теории благодаря прогрессу синтетической химии пептидов стали вновь укрепляться. Однако в это время на синтетическую химию стали влиять некоторые новые факторы. Общие достижения молекулярно-физической и физико-химической теории, попытки представить с этих позиций закономерности образования и строения белковых частиц настоятельно требовали увеличения размеров синтезируемых пептидов. На этой фазе еще мало учитывались задачи познания деталей строения белковой молекулы. Индивидуальность синтезируемых пептидов хотя и имела значение, но оно не было решающим. Однако значительное расширение возможностей методов защиты, методов сшивки аминокислот, способствовало укреплению мнения, что многоступенчатый направленный синтез приведет в конце концов к возможности создать полипептидную молекулу любой степени сложности, а затем и синтезировать настоящий белок.

Пока же внимание привлек еще один процесс — образование полимеров аминокислот в результате конденсации эфиров или свободных аминокислот. На эту возможность также обратил внимание еще Э. Фишер.

Открытие Г. Лейксом, который выполнил ряд исследований в сотрудничестве с Э. Фишером, способности N-карбоксиангидридов аминокислот к образованию полимерных высокомолекулярных продуктов в 1906 г. в свое время не привлекло внимания к изучению процессов полимеризации аминокислот.

Полученные полимеры были очень похожи на белковоподобные вещества, которые синтезировали еще в конце XIX века Л. Бальбьяно, Э. Шааль и др.

Ускоренное развитие химии полиаминокислот началось после работ Р. Вудворда и К. Шрамма, усовершенствовавших существующий с фишеровского периода карбоксиангидридный путь полимеризации Лейкса.

N-карбоксиангидриды α-аминокислот оказались наилучшими мономерами для получения полиаминокислот самого разнообразного строения, по своим свойствам приближающимся к некоторым белкам. К 1947 г. в распоряжении химиков имелись многочисленные методы синтеза N-карбоксиангидридов различных аминокислот, как природных, так и не встречающихся в природе, а также опыт осуществления полимеризации карбоксиангидридов: еще в 20-х годах Т. Курциус проводил полимеризацию при наличии следов воды,

а также под влиянием аминов. Этот метод и ныне лежит в основе многочисленных приемов полимеризации N-карбоксиангидридов аминокислот. При соответствующих условиях все карбоксиангидриды способны к полимеризации, при полимеризации происходит постепенно удлинение цепи путем присоединения все новых мономеров к растущей цепи полимера. Процесс проходит легко, даже при комнатной температуре. Нагревание значительно ускоряет процесс полимеризации.

Работа Вудворда и Шраама, с которой начался новый период исследований аминокислот, была посвящена сополимеризации N-карбоксиангидридов L-лейцина и DL-фенилаланина. Была осуществлена успешная реакция в растворе бензола и получен поли-L-лейцин, DL-фенилаланин). Молекулярная масса полимера превосходила все до сих полученные величины. Наиболее значительные молекулярные массы, полученные в те годы, были около 15 000—30 000. В дальнейшем были получены полиаминокислоты с молекулярной массой выше 1 000 000.

Синтезы полиаминокислот и изучение их свойств значительно продвинули вперед некоторые физико-химические исследования, важные для понимания некоторых процессов, связанных с образованием глобул. Рентгенографические исследования полиаминокислот как моделей белков способствовали созданию некоторых представлений о вторичной структуре белков. Сравнительные исследования полиаминокислот и фибриллярных белков позволили сделать заключения о строении некоторых фибриллярных белков (К. Т. Порошин, В. А. Шибнев).

Установление строения природных белков, а также изучение пептидных гормонов придало всем этим проблемам уже не абстрактно-теоретический, а практический оттенок. Стало известно, что нужно синтезировать. В конце концов размеры полипептидных цепей инсулина были не столь уж велики, чтобы было бесперспективным попробовать синтезировать их уже имеющимися методами.

Первый успех был достигнут в синтезе пептидных гормонов, строение которых было установлено в начале 50-х годов — окситоцина и вазопрессина. При этом классические методы синтеза пептидов, начало которым положил Э. Фишер, подверглись проверке и дополнительным принципиальным усовершенствованиям. Дело в том, что в молекулах этих гормонов существовал дисульфидный мостик, связывающий два цистеиновых остатка. Имелась возможность, таким образом, проверить методические подходы к решению новых вопросов практической синтетической химии белков. Было показано, что, действуя на окситоцин металлическим натрием, можно разорвать дисульфидный мостик с образованием дитиола — нециклического, линейного соединения. Дитиол можно было перевести в S-бензильное производное, лишенное биологической активности. Именно это производное было решено синтезировать как промежуточное соединение для получения биологически активного окситоцина, так как его окисление током кислорода приводило к замыканию дисульфидной связи.

Удалось синтезировать карбобензокси-ди-S-бензилнонапептид, последовательность аминокислотных остатков в котором соответствовала последователь-

ности природного окситоцина. Дебензилирование этого пептида с последующим отщеплением карбобензоксизащиты привело к получению полностью синтетического вещества, идентичного природному окситоцину.

На очереди был синтез природного белка. Кроме инсулина была расшифрована последовательность и других белков, в том числе фермента рибонуклеазы. Имелся уже некоторый выбор объектов для синтеза.

В середине 50-х годов продолжалась успешная работа по синтезу гормонов, а также появились попытки синтеза фрагментов белков. Началась разработка стратегии синтеза, включавшая кроме проблемы дисульфидных мостиков проблему выбора наиболее удобных фрагментов, которые потом можно было объединить в полную молекулу белка и т. п.

Для восстановления активного инсулина необходимо было освоить механизм объединения двух его полипептидных цепей, соединяющихся дисульфидными мостиками. Для осуществления этой задачи необходимо было синтезировать цепи А и В молекулы инсулина. Синтез отдельных цепей инсулина и получение из них полной активной молекулы были осуществлены в 1963—1964 гг. группами П. Катсоянниса (США) и Г. Цана (ФРГ).

В течение трех лет был завершен успешный синтез отдельных фрагментов обеих цепей инсулина. Для того чтобы избежать рацемизации при их последующем соединении, выбирали фрагменты, которые заканчивались бы остатком глицина. Затем фрагменты соединяли в полные цепи А и В.

В 1963 г. группа П. Катсоянниса синтезировала полную цепь А и, соединив ее с цепью В природного инсулина, получила синтетический продукт. Г. Цану удалось синтезировать цепи А и В и получить из них полностью синтетический инсулин, обладающий биологической активностью. Чуть позже подобный синтез провел и Катсояннис.

Однако, несмотря на то, что это был выдающийся триумф классической синтетической химии пептидов — завершение того дела, которое начал за 63 года перед этим Э. Фишер, это был своеобразный предел. Выход конечного продукта был ничтожен — сотые доли процента. Он и не мог быть принципиально выше, чересчур много промежуточных стадий включал полный синтез белка. Практически нечего было и думать о синтезе белков со значительной молекулярной массой, для накопления промежуточных продуктов синтеза потребовались бы годы и годы труда.

Усовершенствования, введенные после синтезов Цана и Катсоянниса, позволили успешно довести до конца начатый синтез РНК-азы S.

Классический период химии пептидов кончился. Были необходимы новые, принципиальные методические усовершенствования, которые позволили бы обойти возникшие трудности.

В 1962 г. Б. Меррифилдом был разработан новый метод синтеза пептидов, при котором наращивание полипептидной цепочки осуществлялось на твердом полимерном носителе, кополистироле, снабженном реактивными группами, служащими центрами прикрепления цепочек полипептида. Меррифилду удалось повысить эффективность метода: отпадала проблема растворимости пептидов, которые в классических методах образовывали осадок, снижалось число процедур, использование более эффективных реакций повышало выход

на отдельных стадиях. Метод Меррифилда позволил автоматизировать процесс, это тоже было принципиальным нововведением: процесс был значительно упрощен и ускорен.

Подобные методы получили развитие: в СССР М. М. Шемякиным, Ю. А. Овчинниковым и другими был создан жидкофазный метод синтеза полипептидов.

Сейчас происходит сложный процесс интеграции специальных отраслей знания — химии и биологии. У истоков этого процесса стоял Э. Фишер, который сделал первый шаги в сторону установления взаимодействия двух наук. Прогрессу химии белка содействовали успехи физико-химии, катализа, химии высокомолекулярных соединений со всем комплексом методов исследования. Проблема белка стала сложной комплексной проблемой. Период, начатый Э. Фишером, логически завершен в своей классической части.

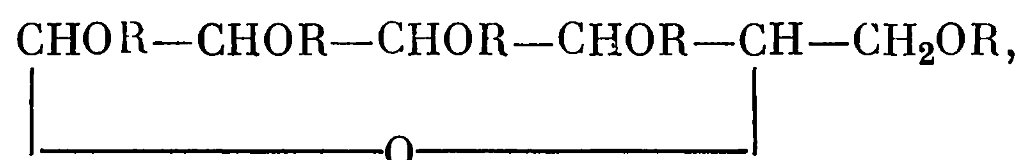
Но Фишер видел дальше. Он представлял себе и новую науку, объясняющую с химических позиций сложные биологические процессы.

Последним циклом исследований Э. Фишера были работы по дубильным веществам. Изучая химию гидролизуемых дубильных веществ, Э. Фишер открыл новый класс соединений — депсиды как составные части дубильных веществ. Он синтезировал многие из депсидов по следующей схеме:



$$HO—C_6H_4—COOH + HO—C_6H_4—COOH \rightarrow HO—C_6H_4—CO—O—C_6H_4—COOH$$

Исследуя дубильные вещества, он расшифровал глюкозидную природу таннина, предложив формулу, рассматривающую таннин как пента-*м*-дигаллоилглюкозу:



где R — $—CO—C_6H_2(OH)_2—O—CO—C_6H_2(OH)_3$, т. е. радикал *м*-дигалловой кислоты.

После Э. Фишера осталось обширное научное наследие. Еще при жизни он приступил к изданию сборников своих работ, сгруппированных по отдельным циклам. Он издал том «Исследования в группе пурина (1882—1906)», сборники «Исследования по углеводам и ферментам. I», «Исследования по аминокислотам, полипептидам и белкам (1899—1906)». После смерти Э. Фишера его ученик М. Бергман продолжил издание его научного наследия. Он опубликовал сборники статей: «Исследования трифенилметановых красителей», «Гидразины и индолы», «Исследования в различных областях», «Исследования по углеводам и ферментам. II», «Исследования по аминокислотам, полипептидам и белкам (1907—1919)». Он редактировал также публикацию воспоминаний Э. Фишера «Из моей жизни».

Труды Э. Фишера, широко известные в России, однако, мало переводились на русский язык. Исключение составляет, пожалуй, лишь практикум Э. Фишера «Введение в приготовление органических препаратов» (1906 г.), который

в России вышел в нескольких изданиях. Из статей и обзоров Э. Фишера в русском переводе появились лишь обзоры «О соотношении химии и биологии»—перевод в «Журнале Русского физико-химического общества» (ЖРФХО) и брошюра, изданная студентами Киевского университета, «Органический синтез и биология» (в той же брошюре), статья «О гидразиновых соединениях» (в ЖРФХО). Все переводы имели неточности и пропуски. К переводам трудов Э. Фишера в послереволюционные годы не обращались.

Э. Фишер является одной из крупнейших фигур в истории химии XX века. Отдаленность во времени лишь лучше подчеркивает грандиозность осуществленных им исследований. Его следует признать одним из основоположников одного из самых современных направлений науки — биоорганической химии.

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции 7

ИССЛЕДОВАНИЯ ПУРИНОВОЙ ГРУППЫ

Синтезы в группе пурина 9
О кофеине, теобромине, ксантине и гуанине 78

ИССЛЕДОВАНИЯ УГЛЕВОДОВ И ФЕРМЕНТОВ

Химия углеводов и ее значение для физиологии 122
Значение стереохимии для физиологии 137
Синтезы в группе сахаров. I 156
Синтезы в группе сахаров. II 179
Синтезы в группе сахаров. III 219
Отношение различных сахаров к чистым дрожжам 237
Влияние конфигурации на действие ферментов. I 243
Влияние конфигурации на действие ферментов. II 250
Влияние конфигурации на действие ферментов. III 254

ИССЛЕДОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ, ПОЛИПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

Исследования аминокислот, полипептидов и белков 262
Органический синтез и биология 332
Химия белков и ее соотношения с биологией 346
Изомерия полипептидов 363
О расщеплении некоторых рацемических аминокислот на оптически активные компоненты 380
О сложных эфирах аминокислот 399
О некоторых производных гликоколла 420
Синтез производных полипептида 429
Синтез производных некоторых дипептидов 441
Синтез полипептидов 451
О производных некоторых дипептидов и об их отношении к ферментам поджелудочной железы 463
О гидролизе белковых веществ 478
О гидролизе казеина соляной кислотой 480
О новой аминокислоте из клея 498
Образование полипептидов при гидролизе белка 504
Синтез серина, *l*-глюкозаминовой кислоты и других оксиаминокислот 521

Превращение *l*-серина в *d*-аланин 538
Превращение *l*-серина в активный природный цистин 545
Вальденовское обращение и процесс замещения 549
Дополнение к сообщению «Вальденовское обращение и процесс замещения» 560
Вальденовское обращение и процесс замещения. II 568

ПРИЛОЖЕНИЯ

Комментарии 576
Эмиль Фишер (1852—1919). Очерк жизни и деятельности 594

Эмиль Фишер

Избранные труды

Утверждено к печати
Редакционной коллегией
серии «Классики науки»

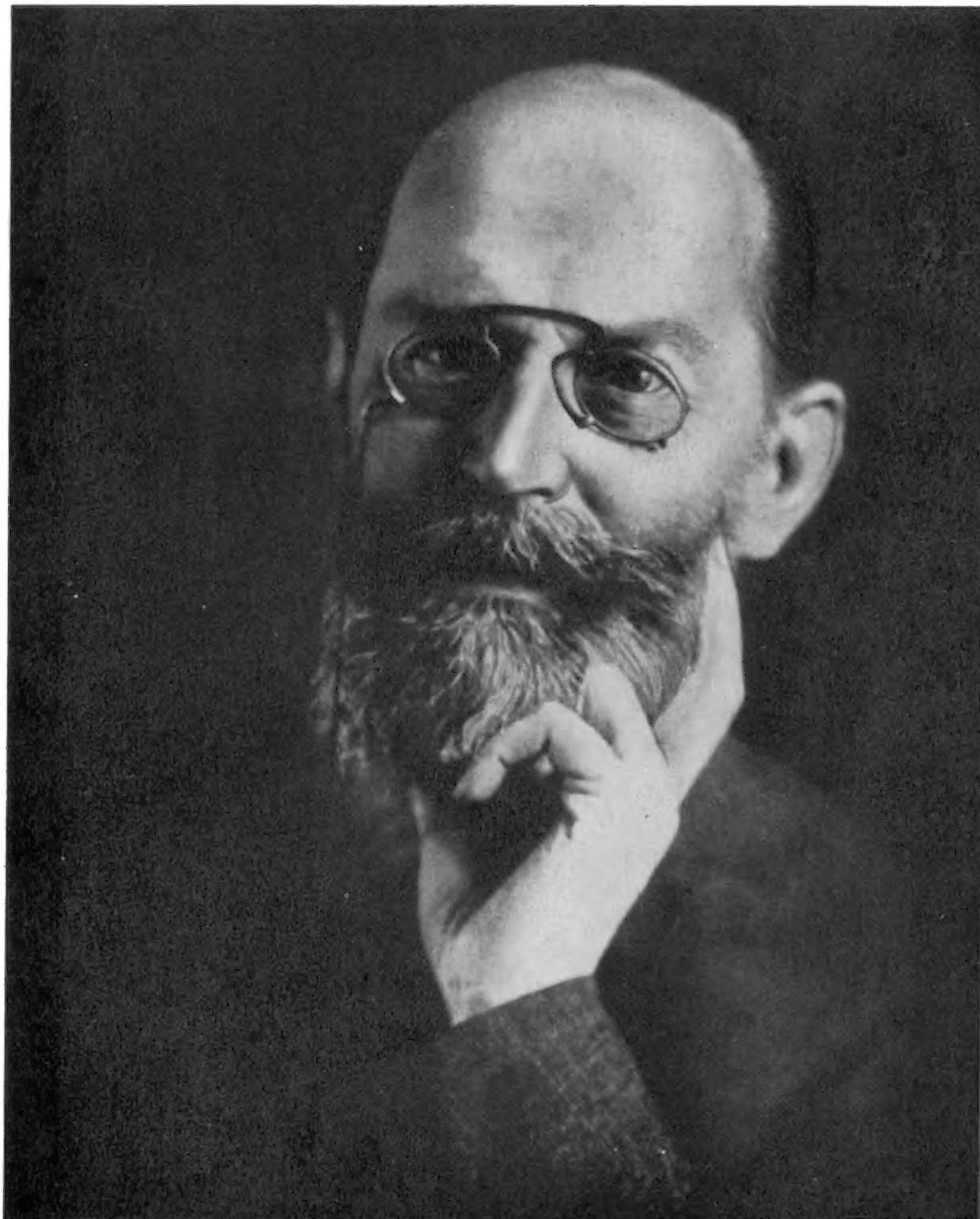
Редактор издательства *Э. И. Николаева*
Художественный редактор *Н. Н. Власик*
Технический редактор *В. Д. Прилепская*

ИБ № 16168

Сдано в набор 15.03.79.
Подписано к печати 9.07.79.
Формат 70×90 1/16
Бумага типографская № 1
Гарнитура обыкновенная
Печать высокая
Усл. печ. л. 46,94 Уч.-изд. л. 46,9
Тираж 1250 экз. Тип. зак. 1749
Цена 5 р. 10 к.

Издательство «Наука»
117864 ГСП-7, Москва, В-485, Профсоюзная ул., 90

2-я типография издательства «Наука»
121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10



ЭМИЛЬ ФИШЕР

(1852—1919)

Э. ФИШЕР

ИЗБРАННЫЕ ТРУДЫ



5 р. 10 к.